

**Neuropathologische Untersuchungen
an motorischen Vorderhornzellen
bei Kindern
mit Extremitätenmißbildungen**

Julian H. Rosenthal

1963

Aus dem Neurologischen Institut (Edinger Institut) der Universität Frankfurt a. M.

(Direktor : Prof. Dr. med. W. Krücke)

"NEUROPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN MOTORISCHEN
VORDERHORNZELLEN BEI KINDERN MIT EXTREMITÄTENMISSBILDUNGEN"

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Julian H. Rosenthal
aus Tel-Aviv

1963

Dekan ;	Prof. Dr. W. Krücke
Referent ;	Prof. Dr. W. Krücke
Korreferent ;	Prof. Dr. Weisse
Mündliche Prüfung ;	9. September 1963



I N H A L T :

	<u>Seite</u>
A. Einleitung, Problemstellung und eigene Fragestellung.	5
B. Definition der Begriffe.	8
C. Zur normalen Entwicklung der Extremitäten.	10
D. Zur Ätiologie von Mißbildungen.	12
E. Bisherige Befunde bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen am Rückenmark mit Fehlen von Extremitäten :	13
1.) Bei Säuglingen und Kindern.	
2.) Bei Erwachsenen.	
A. Angeborene Fälle	
B. Beobachtungen bei Amputationen.	
3.) Bei Tierexperimenten.	
F. Eigene Untersuchungen :	18
1.) Material und Methoden.	
2.) Kasuistik (Klinik, pathologisch-anatomische Befunde	
3.) Makroskopische und mikroskopische Befunde am Rückenmark.	
G. Besprechung der Befunde.	43
H. Zusammenfassung.	49
I. Literaturnachweis.	51

8 Abbildungen

9 Tabellen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546707_0065

A. Einleitung, Problemstellung und eigene Fragestellung

Seitdem es im Frühjahr 1960 zu einer auffallenden Häufung von Extremitätenmißbildungen im pädiatrischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungsgut gekommen war, wuchs die Aufmerksamkeit an solchen Fehlbildungen. Verzeichnet wurde hauptsächlich eine Zunahme der Minusvarianten (rückläufige Schwankungen) der Extremitätenmißbildungen, die eine viel geringere Durchschlagskraft als die Plusvarianten (Mehrfachbildungen) aufweisen (WERTHEMANN 1957).

Diesen hypoplastischen oder aplastischen Fehlbildungen der Gliedmaßen ist in den letzten Jahren wegen der Frage nach der Ursache eine große Aufmerksamkeit zuteil geworden, weil aufmerksame Beobachter schon 1959 den Verdacht hatten, daß ein exogenes Agens in Betracht käme. Gemeint war das thalidomidhaltige Contergan, das in gehäufterem Umfang Polyneuritiden verursachte (HOFF 1961, LENZ 1961, DAHM 1962, PETERSON 1962, WIEDEMANN 1962). Mit zunehmender Häufung ist bald von einem Syndrom gesprochen worden (WIEDEMANN 1961), da parallel mit den Extremitätenmißbildungen auch fast obligat am Herzen Fehlbildungen auftraten, die Gallenblase fehlte und Analatresien zu beobachten waren.

Die Minusvarianten der Extremitätenmißbildungen sind seit langer Zeit der Gegenstand ausführlicher anatomischer, klinischer und neuerdings röntgenologischer Beschreibungen gewesen (ISENFLAMM und ROSENMÜLLER 1800, SERRES 1824, TIEDEMANN 1829, VROLIK 1849, HARE 1858, TROISIER 1871, MARTIN und LETULE 1877, EDINGER 1882, CHOLMOGOROFF 1888, CAESAR 1889, GRAVELY 1889, VARIOT 1890, TSCHERNISCHOFF 1894, MOONEY 1897, SLINGENBERG 1908, CURTIS und HELMHOLTZ 1909, ELDERS 1910, SCHMARIEWITSCH 1927, PRICE 1928, STRAUSS 1928, LUKJANOW 1930, ILBERG 1937, LEREBoullet et al. 1937, LEVY 1941, KILLINGSWORTH und ENGLEDDOW 1942, HEDENSTEDT 1944, POIDEVIN 1953, SCHOENMAKERS 1954).

Wir sind der Frage nachgegangen, ob bei solchen Kindern, deren Mißbildungen vielleicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit Contergan stehen, dieses Medikament auch am Zentralnervensystem, das heißt Rückenmark, Spuren hinterlassen hat.

Dies erscheint berechtigt, da Contergan zu degenerativen Veränderungen am peripheren Nervensystem führt (KRÜCKE 1962). Bei solchen mißgebildeten Kindern ist es aber aus noch anderen Gründen von Interesse, das Rückenmark zu untersuchen; Das Rückenmark bildet mit seinem Innervationsareal eine funktionelle Gemeinschaft im weitesten Sinn. Zentrale Entwicklungsstörungen am Rückenmark oder peripher am Erfolgsorgan haben gegenseitige Rückwirkungen zur Folge (HAMBURGER 1929, STARCK 1955, SCHOLZ 1957).

Außerdem findet man auch bei Organmißbildungen in vielen Fällen im Rückenmark Anhaltspunkte für eine fehlerhafte Differenzierung (ROSER 1959).

Schließlich berücksichtigten frühere Untersucher in nur geringem Umfang bei ähnlich gelagerten Fällen Vergleichsmaterial (CURTIS und HELMHOLTZ 1909, STRAUSS 1928, LUKJANOW 1930). Von diesen Autoren wurden nur einzelne Querschnitte in verschiedenen Höhen durch das Rückenmark histologisch beobachtet. Da das Bild auf Rückenmarksquerschnitten von Schnitt zu Schnitt wechselt (BRUCE 1901, JACOBSON 1908, RANSON und CLARK 1959) legten wir besonderen Wert auf die Untersuchungen von Längsschnittserien über mehrere Segmente.

Wegen der besonderen Übersichtlichkeit der motorischen Innervationsverhältnisse untersuchten wir die motorischen Elemente bei mißgebildeten Säuglingen und im Vergleich dazu normale Säuglinge mit den gleichen Methoden. Wir versuchten festzustellen, wie das morphologische Verhalten der motorischen Vorderhornzellen in den betreffenden Segmenten ist, die für die Innervation der fehlenden Extremität verantwortlich sind.

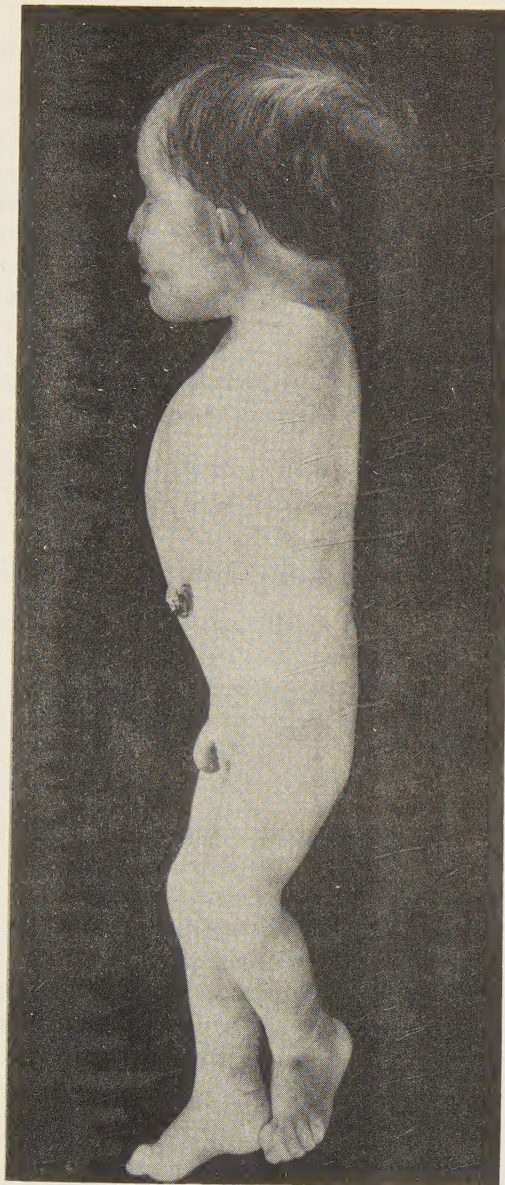


Abb. 1

Unvollständige symmetrische brachiale Amelie.

B. Definition der Begriffe.

Eine genauere Definition des Begriffes der "Amelie" erscheint uns notwendig, da eine ganze Reihe von Aplasien oder Dyplasien immer wieder ungenau als Amelie bezeichnet werden. A-melie heißt gliedlos; gliedlos bedeutet aber zunächst keine Aussage darüber, welche und wieviele Glieder fehlen, und außerdem geht aus der Diagnose "Amelie" auch nicht hervor, ob das dazugehörige Cingulum (Schulter- oder Beckengürtel) ausgebildet ist oder nicht.

Um dem Formenreichtum dieser Mißbildungen gerecht zu werden, ist es wünschenswert, daß aus der Diagnose entnommen werden kann, was für eine Art von Amelie vorliegt :

Benötigt wird die Angabe :

- a) wieviel Glieder fehlen,
- b) welche Glieder fehlen und
- c) ob das zugehörige Cingulum ausgebildet ist oder nicht.

Außerdem sollte der Begriff Amelie nur für solche Gliedmaßenaplasien verwendet werden, bei denen ein Glied tatsächlich fehlt und nicht ein rudimentäres Glied in Gestalt eines Hautbürczels (SCHEER 1940), eines einzigen Fingers, eines angedeuteten Humerus (POMMERANCE und SOIFER 1949, HARE 1858, SLINGENBERG 1908, KILLINGSWORTH und ENGLEADOW 1942, HEDENSTEDT 1944, MOONEY 1897) noch vorhanden ist.

Ein Versuch dieser Ungenauigkeit zu begegnen, ist schon von GOULD (1939) unternommen worden, der folgende Einteilung gab :

- a) Amelus : eine Mißgeburt ohne Glieder.
- b) Phokomelus : eine Mißgeburt mit rudimentären Gliedern, die Hände setzen direkt am Rumpf an.
- c) Ectromelus : eine selbständige lebensfähige Mißbildung, charakterisiert durch die Anwesenheit unvollständig ausgebildeter Extremitäten.
- d) Hemimelus : eine nicht lebensfähige Mißgeburt mit unvollständig oder verkrüppelt ausgebildeten Extremitäten.

Diese Einteilung von GOULD wird aber den oben gestellten drei diagnostischen Grundfragen nicht gerecht, denn nach WERTHEMANN (1952) gilt folgender Satz :

"Strenggenommen sind unter Amelie alle jene Fälle anzuführen, bei denen eins, alle oder mehrere Glieder v o l l s t ä n d i g ⁺) feh-

⁺) von mir gesperrt.

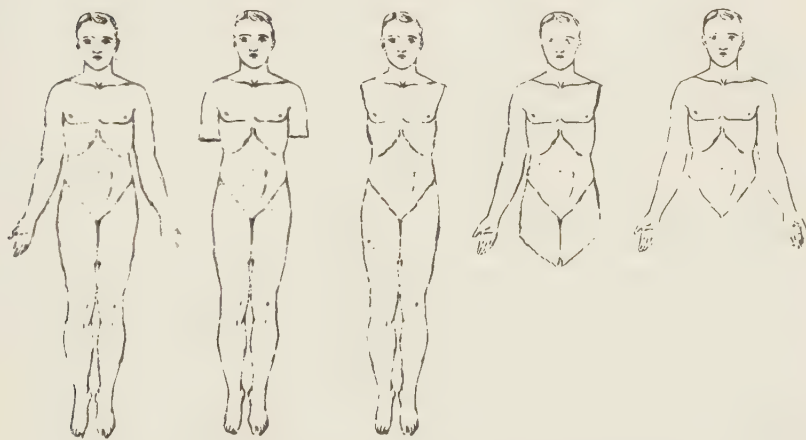
len und auch der Schultergürtel beziehungsweise das Becken fehlt."

MEUNIER (1937) unterschied zwischen einer "Amelie parfait" und einer "Amelie imparfait".

Stellt man Fälle zusammen, die nach der von uns vorgeschlagenen Art der diagnostischen Nomenklatur laufen, so würden zu den unvollständigen, symmetrischen brachialen Amelien, um solche handelt es sich nämlich bei von uns untersuchten Fällen, die Beschreibungen von CURTIS und HELMHOLTZ (1909), ILLEMAN G. LARSEN (1954), ILBERG (1937), LEREBoulLET et al. (1937), POIDEVIN (1953), ROSENHAUPT (1909), STRAUSS (1928), REDENZ (1939) zählen.

Untersuchungen am Zentralnervensystem sind bei diesen Fällen von STRAUSS (1928), CURTIS und HELMHOLTZ (1909), ILBERG (1937) und nebenbei auch von LEREBoulLET et al. (1937), die nur das periphere Nervensystem beschrieben, durchgeführt worden.

Beispiele für Missbildungen, nach der von uns vorgeschlagenen diagnostischen Nomenklatur.



Individuum ohne
Missbildungen

Unvollständige
symmetrische
brachiale Ectromelie

Unvollständige
symmetrische
brachiale Amelie

Kombinierte einseitige
rechte unvollständige
brachiale Amelie und
symmetrische crurale
Ectromelie.

Unvollständige
symmetrische
crurale Amelie

Abb. 2

C. Zur normalen Entwicklung der Extremitäten

Die Entwicklung der Extremitäten beginnt mit leistenförmigen Auswüchsen im Bereich der seitlichen Leibeswand. Diese sind mit Mesenchym, die aus der Somatopleura stammt, gefüllt. Es ist von Bedeutung, daß die Entwicklung der Arminanlage der Beinanlage deutlich vorseilt. Es wölbt sich bei 3 mm großen Embryonen die Anlage der oberen Extremität als eine bogenförmige Leiste in einer Breite von fünf Somiten nach lateral vor. Die Beinanlage springt zunächst etwas stärker vor, ist aber schmaler als die des Armes. Für die Weiterentwicklung und Differenzierung der Gliedmaßenanlage ist bedeutungsvoll, daß am freien Rand das Epithel der Anlage von einer Kappe verdickten Epithelgewebes überkleidet ist ("ectodermal - ridge" nach BELL et al. 1959), die als Zuwachszone oder Wachstumszentrum gedeutet wird (Randkappe).

Die plattenförmige Extremität läßt dann eine lockere Außenzone und einen dichteren axialen Abschnitt (Skleroblastem) erkennen; diese Aufteilung erscheint an den Armen in der vierten, an den Beinen in der fünften Woche. Distalwärts spaltet sich nun die zentrale Zellsäule in zwei Äste, deren Ende sich beiderseits in eine noch nicht gegliederte Platte, den zukünftigen Carpus bzw. Tarsus anlegt.

Als bald ist die dreifache Aufteilung in Stylo-, Zeugo- und Autopodium zu erkennen, wobei das Autopodium eine fünfstrahlige Anordnung äußerlich erst zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich deutlich erst beim 25 mm langen Embryo, erkennen läßt.

Bei der histogenetischen Entwicklung

wurde am Hühnerkeim festgestellt, daß die Blastemzellen nacheinander in proximo-distaler Richtung in die Knospe abgelagert werden: also zuerst das Material für Gürtel und Oberarm, dann für Unterarm und zuletzt für Hand und Finger. Dabei wird ein mosaikartiger Charakter bewahrt; die Anlageteile, die entfernt werden, können nicht ersetzt werden, und die entfernten Teile differenzieren sich als Transplantate an geeigneten Stellen des Wirtes in die erwarteten Beinfragmente.

Schließlich spielt beim Aufbau des Anlagemusters die apicale Kappe (Ektoderm) eine entscheidende Rolle.

Somit ergibt sich, daß die Epidermis einen entscheidenden Anteil auf die Entwicklungsleistung des Mesoderms hat: man kann von einer induktiven Wirkung sprechen (BELL et al. 1959). Es wurde jedoch festgestellt, daß bei diesem Vorgang der Induktion das Schwergewicht im induzierten Meso-

derm liegt, da es auch möglich ist, mit Hilfe unspezifischer Reize eine Extremitätenentwicklung herbeizuführen. Demnach wäre der ektodermalen Kappe nur eine Auslöserwirkung zuzuschreiben. (BRANDT 1949).

Die Frage, wie ein aus einem sich entwickelnden Neuroblasten auswachsender Neurit die Verankerung in der Peripherie am Erfolgsorgan findet, ist nicht einfach zu beantworten. Wichtig ist die Tatsache, daß die erste Verbindung zwischen dem Neurit und dem zu innervierenden Organ von wenigen Fasern hergestellt wird. Die Wege, die diese "Pionierfasern" (P. WEISS 1938) zu bewältigen haben, sind sehr kurz. Ist aber erst einmal eine Verbindung zwischen Nervenfasern und Muskel geschaffen, so bleibt sie auch in der folgenden Entwicklung bestehen und wird von weiter neu auswachsenden Nervenfasern als Leitstruktur benutzt. So ist es zu erklären, daß die aus dem Rückenmark auswachsenden Nervenfasern relativ weite Strecken bewältigen können und dabei "ihren" Muskel auch tatsächlich erreichen.

Schließlich erscheint es noch wesentlich darauf hinzuweisen, daß der Entwicklungsgang der Extremitäten unabhängig von den dazugehörigen Nerven erfolgt (HAMBURGER 1929). Ausgedehnte Versuche, bei denen Molchen im frühen Neuralstadium die ganze Medullarplatte entfernt wurde, zeigten, daß sich die Extremitäten vollkommen unabhängig vom Zentralnervensystem entwickelten und erst später bei fehlender Innervation einer Inaktivitätsatrophie anheim fielen.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf die Tatsache hinweisen, daß bei Amyelie (Fehlen des Rückenmarks) Gliedmaßenmuskulatur und peripheres Nervensystem nach Beobachtungen von STAEMMLER (1924), SOKOLANSKY (1930) und KRÜCKE (1955) normal entwickelt sind.

D. Zur Ätiologie von Mißbildungen :

Wichtige bekannte Ursachen für das Zustandekommen von Mißbildungen beim Menschen.

Tab. 1

E X O G E N E

O₂-Mangel (+CO₂-Überschuß):
Vitien, Zirkulationsstörungen
(BÜCHNER 1948).

Virusinfektionen :
Embryopathia rubeolosa
(GREGG 1940/41).

Mangelernährung :
Vitamin A und D
(WARKANY und NELSON 1943).

Aktinische Schäden :
Röntgen- und Radium (Hiroshima)
(WARKANY 1947).

Placentogen, uterin :
Amniotische Abschnürungen
(SIMMONART).

Noxen, Mitosegifte :
Colchicin (LÜSCHER 1946,
WERTHEMANN 1952).
Thalidomid ? (WIEDEMANN 1961,
LENZ 1962).

E N D O G E N E

Genetische Momente :

Ullrich-Turner-Syndrom,
Status Bonnevie-Ullrich;

Klinefelter-Syndrom.

(BARR 1950, WIEDEMANN
1962).

Die bisher übliche Betrachtungsweise, wonach die Mißbildungsursachen nach exogenen und endogenen Momenten eingeteilt werden, wird wahrscheinlich zugunsten eines neuen Prinzips fallen gelassen werden :

"Die meisten Mißbildungen sind möglicherweise das Ergebnis komplizierter Wechselwirkungen zwischen erbbedingten Veranlagungen und subtilen Bedingungen der intrauterinen Umgebung. Ganz bestimmt gibt es nicht nur eine Ursache für Mißbildungen ..." (FRASER 1959).

E. Bisherige Befunde bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen am Rückenmark mit Fehlen von Extremitäten :

- 1.) bei Säuglingen und Kindern
- 2.) bei Erwachsenen
 - A.) angeborene Fälle
 - B.) Beobachtungen bei Amputationen
- 3.) bei Tierexperimenten.

1.) bei Säuglingen und Kindern

- a) SERRES (1824) untersuchte zwei menschliche Embryonen ohne Unterextremitäten (unvollständige symmetrische crurale Amelie ⁺). Am Rückenmark fand er eine mangelhafte Lendenanschwellung. Damit verknüpft war auch noch folgender eigentümlicher Befund : "La région cervicale et le renflement supérieur étaient plus volumineux que dans l'état naturel, le col et le bras étaient énormes." (!) ⁺⁺)
- b) TIEDEMANN (1829) beschrieb ein wenige Tage altes Mädchen, bei dem statt der Beckengliedmaßen zwei knochenlose Anhänge der Haut vorhanden waren (unvollständige symmetrische crurale Ectromelie). Die Schultern wiesen vollständig ausgebildete Knochen und Muskeln auf. Die Oberarme bestanden aus zwei kurzen zugespitzten Stummeln, aus denen die dünnen, von dem Periost entblößten Oberarmknochen einige "Linien" herausragten (unvollständige symmetrische brachiale Ectromelie). Das Rückenmark war "ungemein dünn, schmal und nicht ganz zwei Linien breit, also um mehr als die Hälfte schmaler und dünner." Die Wurzeln des Armgeflechtes sind sehr klein, die Halsanschwellung fehlt. "Auch die Lenden- und Kreuzbeinnerven erschienen ungewöhnlich dünn."
- c) TROISIER (1871) beobachtete ein sechs Monate altes weibliches Neugeborenes mit vollständigem Mangel einer Hand (unvollständige einseitige brachiale Amelie). Die Hauptnerven des Stumpfes waren durch wohlentwickelte Stränge dargestellt, sie endeten mit außerordentlich dünnen Fäden, welche sich in der Haut des Stumpfes verlieren. Am Rückenmark stellte er fest, daß im frischen Zustand die Halsanschwellung vorhanden und beiderseits gleich stark war. An den ventralen und

+) Von uns vorgeschlagene Diagnosebezeichnung jeweils in Klammern.

++) Wir möchten bei dieser Gelegenheit auf die Möglichkeit der Entstehung von Artefakten bei der Präparation des Rückenmarks hinweisen (IRA VAN GIESON 1892).

dorsalen Wurzeln war makroskopisch im frischen wie im gehärteten Zustand kein Unterschied bemerkbar. In der Mitte der Halsanschwellung war eine Größendifferenz zwischen den beiden Seiten bemerkbar. An den Vorderhornzellen bemerkte er keine Veränderung, auch keine Größenabnahme, nur ihre Zahl hatte beträchtlich abgenommen (125 gegen 42 Zellen).

- d) MARTIN und LETULE (1877) beschrieben einen fünf-einhalb Monate alten Knaben mit Mißbildungen an allen vier Gliedmaßen. An der rechten Hand bestand ein Defekt, statt der linken Hand war bloß ein Carpus mit zwei Appendices nachzuweisen; an den Unterschenkeln bestanden Muskel- und Knochendefekte (unvollständige brachiale und crurale Ectromelie). Am Rückenmark war makroskopisch wie mikroskopisch kein pathologischer Befund zu erheben.
- e) Bei einem dreijährigen Kind mit einer kongenitalen Amputation an der Grenze zwischen oberem und unterem Drittel des linken Oberarms (unvollständige einseitige brachiale Ectromelie) präparierte VARIOT (1890) die Nn. mediani, ulnares und radiales. Diese zeigten außer einer Reduktion im Kaliber normales Verhalten. Die Rückenmarksquerschnitte ergaben auf der Seite mit der Mißbildung eine sich nur auf die graue Substanz erstreckende Atrophie; die Zellen in dem um etwa ein Viertel reduzierten Vorderhorn waren fraglich weniger zahlreich. Die weiße Substanz war beidseitig symmetrisch.
- f) TSCHERNISCHOFF (1894) hat zwei Mißbildungen untersucht. Einmal handelte es sich um einen neunzehn Tage alten "Amelus" mit vollständigem Fehlen der Extremitäten. Allerdings war vom Femur ein 1,5 cm langes Rudiment vorhanden, damit verbunden die 2 cm lange Tibia. An diese schließen sich noch drei Knöchelchen an, die man als Rudiment von Tarsalknochen oder Phalangen ansehen kann (unvollständige symmetrische brachiale und einseitige crurale Amelie mit einseitiger cruraler Ectromelie). Die Zahl der Wurzelnerven an dem auffallend dünnen Rückenmark betrug 28 statt 31. Die Rückenmarksquerschnitte ergaben im Vergleich zu drei gleichaltrigen Kindern, daß "die vier Zellgruppen" im Vorderhorn bedeutend kleiner waren und das Seitenhorn weggefallen war.

Die zweite Beobachtung betraf eine achte Monate alte Frucht mit Hydrocephalus internus, Fissura abdominis und Ectopia viscerum. Es fehlten Schlüsselbein, Schulterblatt und der rechte Arm, an seiner Stelle war nur ein konusförmiger Auswuchs mit drei großen Knorpeln

vorhanden (vollständige einseitige brachiale Ectromelie rechts). Am Rückenmark ergab sich rechts eine deutliche Verringerung der Halsanschwellung in gesamter Ausdehnung. Die Zahl der Ganglienzellen war besonders in der lateralen Gruppe deutlich herabgesetzt. Die Lendenanschwellung war allseitig wie üblich ausgebildet.

- g) CURTIS und HELMHOLTZ (1909) untersuchten das Rückenmark eines eine halbe Stunde alten Kindes, das ohne Arme auf die Welt kam (unvollständige symmetrische brachiale Amelie). Unter Berücksichtigung von drei Vergleichsfällen fanden sie eine erhebliche Abnahme der Zellzahl in der anterior-lateralen Gruppe des betreffenden Segmentes. Makroskopisch war die cervicale Intumescenz nicht zu erkennen.
- h) STRAUSS (1928) hat das Rückenmark eines zehn Wochen alter Kindes mit unvollständiger symmetrischer brachialer Amelie untersucht und kam zu folgenden Ergebnissen ; Der Rückenmarksquerschnitt war sehr klein, die weiße Substanz war vermindert, wodurch die graue Substanz relativ stärker hervortrat. Die motorischen Vorderhornzellen waren gut erhalten, jedoch gering an Zahl; eine Abgrenzung in Gruppen erschien nicht möglich.
- i) In einem Fall von LUKJANOW (1930) war bei einem vier Monate alten Knaben mit symmetrischer brachialer Amelie das Rückenmark im Umfang reduziert und die Nerven des Plexus brachialis sehr dünn. Mikroskopisch sah er eine Verminderung der Zellzahl.
- j) ILBERG (1937) konnte bei einem Embryo von 8 cm mit unvollständiger kombinierter brachialer und cruraler Ectromelie feststellen, daß beide Intumescenzen vorhanden waren, und auf Querschnittsbildern in den Vorderhörnern Gruppen sich "entwickelnder Ganglienzellen" beobachteten.
- k) LEREBoullet et al. (1937) fanden an zwei unvollständigen symmetrischen brachialen Amelien von 2-3 Monaten beziehungsweise 20 Monaten die Intumescenzen nicht entwickelt. Ihre ausführlichen makroskopischen Untersuchungen des peripheren Nervensystems ergaben, daß Plexus entwickelt waren. Eine Nomenklatur der einzelnen Rami und Nervi war jedoch nicht möglich.

2.) bei Erwachsenen

A.) angeborene Fälle :

- a) EDINGER (1882) fand bei einem 46-jährigen Mann mit Fehlen eines Vorderarmes (unvollständige einseitige brachiale Ectromelie) am Rückenmark eine Atrophie des betreffenden Segmentes sowie eine deutliche Verminderung der Ganglienzellen.
- b) ELDERS (1910) sah am Rückenmark eines älteren Mannes, der ohne linken Vorderarm geboren wurde (unvollständige einseitige brachiale Ectromelie) makroskopisch rechts mehr und kalibermäßig dickere Vorder- und Hinterwurzeln als links. Mikroskopisch war vom fünften Cervicalsegment abwärts ein Fehlen der linken postero-lateralen Gruppe der motorischen Vorderhornzellen festzustellen. Die Unterschiede zwischen rechts und links erreichen ihren Höhepunkt in c 8, wo das linke Vorderhorn auf ein Minimum reduziert wurde.

B.) Beobachtungen bei Amputationen :

- a) KAHLER und PICK (1880) untersuchten das Rückenmark bei einem Patienten mit Oberschenkelamputation im unteren Drittel nach achtzehn Jahren. Sie fanden in der Lendenanschwellung eine Verkleinerung des Hinter- und Vorderhorns. Die motorischen Zellen lagen in einer mittleren, vorderen und äußeren Gruppe. In der ersteren waren die Zellen besonders vermindert.

Ein zweiter von ihnen untersuchter Fall betraf einen Patienten mit Vorderarmamputation links im unteren Drittel, der sechs Jahre später untersucht wurde. Sie konnten eine "teilweise" Atrophie und Verminderung der Vorderhornzellen in der Höhe des 5. und 6. Cervicalnerven nachweisen.

- b) MARINESCO (1892) fand nach Amputation des linken Oberschenkels einundzwanzig Jahre nach dem Eingriff eine auffallende Formveränderung des Vorderhorns, das seine "Vorsprünge und Buchten" verloren hat. Eine Atrophie und Verminderung der postero-lateralen Zellgruppe ließ sich feststellen.

Ähnliche Veränderungen fand er nach Amputation des rechten Oberarmes zehn Jahre nach der Operation. Sämtliche Zellgruppen im Vorderhorn waren stark reduziert.

- c) Die gleichen Ergebnisse sah WILLE (1895) bei drei untersuchten Fällen. Nach Exarticulation im linken Schultergelenk bei einem fünfzig-jährigen Mann fand er zehn Jahre nach der Operation degenerativ-atrophische Veränderungen am Rückenmark mit einer Verminderung der motorischen Vorderhornzellen. Ein ähnlicher Fall, der vierzig Jahre überlebte, ergab dieselben Befunde.

Bei einem dritten Fall nach Amputation des rechten Oberarmes vier Jahre nach dem Eingriff fand er genau die gleichen Veränderungen.

3.) Tierexperimente.

HOMEN (1890) exarticulierte die Extremitätengelenke in den Cinguli an Hunden verschiedenen Alters und ließ sie bis zu drei Jahren überleben. Daraus resultierten Atrophien und Verkleinerung des Vorderhorns hauptsächlich im lateralen Teil sowie eine Verkleinerung der motorischen Zellen. Außerdem war die Zahl der Zellen vermindert (im Verhältnis 4 : 5 gegenüber der gesunden Seite.)

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die bisherigen Rückenmarksuntersuchungen bei Kindern oder Erwachsenen, mit zwei Ausnahmen, eine Abnahme oder Atrophie der motorischen Zellen in den Rückenmarksegmenten zeigten, die für die Innervation der fehlenden Extremität zuständig ist.

Schon bei der Betrachtung des Neugeborenen - Rückenmarks mit dem unbewaffneten Auge wurde festgestellt (SERRES 1824, TIEDEMANN 1829 und LERBOULLET et al. 1937), daß es zu einer Abnahme der Intumeszenzen gekommen war.

Diese Beobachtungen wurden am histologischen Schnitt bestätigt (TROISIERS 1871, VARIOT 1890, TSCHERNISCHOFF 1894, CURTIS und HELMHOLTZ 1909, STRAUSS 1928, LUKJANOW 1930). Diese Autoren fanden auf Rückenmarksquerschnitten immer wenig Ganglienzellen. Eine Verminderung der Zellzahl und gleichzeitig eine "Größenabnahme" sah nur TSCHERNISCHOFF. Dagegen beobachteten MARTIN und LETULE (1877) sowie ILBERG (1937) keine Veränderungen am Rückenmark.

Die Untersuchungen am Rückenmark Erwachsener mit angeborenem Fehlen einer Extremität ergaben übereinstimmende Ergebnisse : eine erhebliche Verminderung der Zellzahl wurde festgestellt (EDINGER 1882, ELDERS 1910).

Nach Amputationen bei Erwachsenen aus klinischer Indikation zeigte sich nach einer Überlebensdauer von sechs bis vierzig Jahren immer eine Veränderung am Vorderhorn. Die motorischen Zellen waren kleiner und vermindert (KAHLER und PICK 1880, MARINESCO 1892, WILLE 1895).

Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse : die Zahl und Größe der motorischen Vorderhornzellen nahm nach Exartikulationen ab (HOMEN 1890).

Nachdem in einem relativ kurzen Zeitraum im Neurologischen Institut eine Reihe von Kindern mit fehlenden Extremitäten zur Beobachtung kamen und nachdem diese Mißbildungsfälle im Zusammenhang mit fraglichen exogenen Einflüssen diskutiert wurden, stellte sich die Frage, inwieweit bei den Mißbildungen Veränderungen am Nervensystem eine Rolle spielen. Diese konnten bei der durch klinische und pathologische Beobachtungen erwiesenen Schädlichkeit des Thalidomids vermutet werden (BECKER 1961, RAFFAUF 1961, KRÜCKE 1962, MICHAELIS und TARNOW 1963).

Allgemeine Mißbildungsprobleme mußten dabei in dieser speziell neuropathologischen Arbeit außer Betracht bleiben. Außerdem haben wir bei der Durchsicht der Literatur den Eindruck gewonnen, daß eine Darstellung der Befunde, wie sie von uns in der hier vorgelegten Arbeit durchgeführt wurden, die bereits bekannten Ergebnisse ergänzen könnte.

F. Eigene Untersuchungen

- 1.) Material und Methoden
- 2.) Kasuistik (Klinik, pathologisch-anatomische Befunde)
- 3.) Makroskopische und mikroskopische Befunde am Rückenmark.

1.) Material und Methoden

Die Körpersektion erfolgte bei Fall 1 und 2 zwei Tage, bei Fall 4 einen Tag nach dem Tode.

Fall 3 ist drei Tage nach dem Abort seziiert worden, der genaue Todesterrnin ist bei diesem Kind nicht zu ermitteln, da es sich vermutlich um ein "missed-abortion" handelte.

Sämtliche Fälle wurden dem Neurologischen Institut zur weiteren Untersuchung übergeben. Dort wurden die Leichen nach Anlegung von Hautschnitten (außer bei Fall 2) in 4-%igem Formol fixiert.

Von Fall 1 und 3 ist das periphere Nervensystem makroskopisch untersucht worden. Eine Präparation des Plexus brachialis konnte bei Fall 2 nicht erfolgen, da nur die Wirbelsäule zur Verfügung stand. Fall 4 wurde zur Darstellung der topographischen Verhältnisse unpräpariert eingebettet.

Das Rückenmark ist bei jedem Fall zusammen mit den Spinalganglien und Wurzelnerven aus der Wirbelsäule herauspräpariert worden, bei Fall 1 und 3 in Zusammenhang mit dem Plexus brachialis (Abb. 5).

Vom Rückenmark mit Spinalganglien wurden Querschnitte und große Blöcke mit bis zu 5 Spinalganglien in Paraffin eingebettet. Die großen Blöcke wurden frontal längs von ventral her und in zwei Fällen (1 und 4) eine frontale Längsschnittserie durch die Halsanschwellung (c4-c8th l) geschnitten.

Von Fall 3 (Totgeburt) wurden einzelne frontale Längsschnitte durch die Halsanschwellung gelegt.

Von Fall 2 haben wir Querschnitte durch mehrere Segmente der Halsanschwellung untersucht und eine kleine Schnittserie durch das obere Lendenmark (L2/3).

Einzelne Querschnitte durch verschiedene Höhen des Rückenmarks sind bei allen Fällen gemacht worden, um Vergleichsmöglichkeiten an ein und demselben Fall zu haben.

Außerdem haben wir zu vergleichenden Zwecken zehn Kinder ohne Mißbildungen untersucht. Auch bei diesen Kindern wurde das Rückenmark zusammen mit Spinalganglien und Wurzelnerven aus der Wirbelsäule herauspräpariert. In sämtlichen Höhen wurden frontale Längs- und Querschnittserien angelegt.

Histologische Färbungen :

Die Darstellung der Nervenzellen erfolgte mit Kresylviolett (Nissl-Färbung). Achsenzyylinder wurden nach Bodian inprägniert, die Markscheiden nach Heidenhain-Woelcke gefärbt. Zusätzlich wurde mit Hämatoxylin und nach Elastika-van-Gieson gefärbt. Geschnitten wurde zwischen 12 und 20 μ .

Wir bestimmten zunächst die durchschnittlichen Zellzahlen für verschiedene Segmente des Plexus brachialis auf Querschnittsbildern der Nisslpräparate an Hand des Vergleichsmaterials. Wir haben diese Zahlen durch Auszählen von Gruppen von motorischen Vorderhornzellen ermittelt und uns im Wesentlichen der Kerngruppennomenklatur von JACOBSOHN (1908) angeschlossen.

Außerdem sind Zellzählungen an Serienlängsschnitten durchgeführt worden. Wir ermittelten dabei die durchschnittlichen Zellzahlen des motorischen Vorderhorns über ein Segment.

Das Verhältnis zwischen weißer und grauer Substanz und deren charakteristischer Struktur beschrieben wir nach der Methode von RANSON und CLARK (1959).

Diese gewonnenen Normalwerte wurden mit den Werten bei den pathologischen Fällen, die mit denselben Methoden untersucht wurden, verglichen.

Außerdem versuchten wir, cytologische Veränderungen bei den motorischen Vorderhornzellen im zugehörigen Segment bei mißgebildeten und normalen Kindern festzustellen.

2.) Kasuistik (Klinik, pathologisch-anatomische Befunde) :

Fall 1 : NI 2638, Daniela Z. ; unvollständige symmetrische brachiale Amelie; geb. 12.1.60, Alter 5 Tage. Gewicht : 2350 g, Größe : 45 cm.

Familienanamnese : In der Verwandtschaft fand sich kein Anhalt für irgendwelche Erbkrankheiten oder Mißbildungen. Die Mutter hat schon zwei gesunde Kinder zur Welt gebracht.

Schwangerschaftsanamnese der Mutter : Geburtshilflich unauffällig. Während mens 3 wurde eine Röntgenaufnahme der Zähne angefertigt und zur selben Zeit ein Innenohrfurunkel bei grippalem Infekt diagnostiziert. Außerdem bestanden schon seit Jahren labile Herz- und Kreislaufverhältnisse, die sich am Anfang der Schwangerschaft verschlimmerten. Während dieser Zeit, d.h. in den ersten Monaten der Schwangerschaft, wurden folgende Medikamente eingenommen (Dosierungen unbekannt) : Herz- und Kreislaufmittel ; Persantin, Carnigen liquidum, Parmanil. Khelline-Upha.

Beruhigungs- und Schlafmittel ; Resedorm, Phasein forte, Contergan (Thalidomid), Proponal.

Antibiotica ; Mycipen.

Aufbaumittel ; Osspulvit (Kalk- und Knochenpräparat).

Klinisch auffällige Untersuchungsbefunde des Neugeborenen (verkürzte Wiedergabe).



Abb. 3

Postmortale Arteriendarstellung bei unvollständiger symmetrischer brachialer Amelie. Eingelegte Kanüle im aufsteigenden Ast der Aorta. Die Aorta stellt sich vom Arcus bis zu ihren Verzweigungen in die Illiaca dar, ferner nach kranial hin in die Carotiden und die Subclaviae beiderseits. Die Arteriae pulmonales sowie die Gehirngefäße sind zu erkennen. Die Subclaviae verlieren sich am Schultergürtel in der Muskulatur und sind peripher dünn.

Äußere Besichtigung : "Es findet sich vom Haaransatz ausgehend, im Bereich der Stirn bis zur Oberlippe ein 2 cm breiter im Hautniveau liegender roter Streifen, auf Spateldruck etwas ablassend, der auch die Nase mit einbezieht. Die Nase ist blau-rot verfärbt, nicht ödematös. Die rechte Nasolabialfalte ist verstrichen, der rechte Mundwinkel hängt. Das rechte Ohr ist nicht ausgebildet. Statt dessen sieht man im Bereich des rechten Kieferwinkels eine gut stecknadelkopfgroße Fovula auricularis mit Käseschmiere bedeckt, die aber nicht sondendurchgängig ist. Die Fovula ist von einem 2 mm hohen Randwall umgeben. Die linke Ohrmuschel ist vorhanden, aber kaum profiliert. Hinter der linken Ohrmuschel ist im Bereich des Mastoid eine 1 cm breite und lange Eindellung, die überhäutet, leicht gerötet und druckschmerzhaft ist.

Obere Extremitäten : Beide Arme fehlen. Die Schulterblätter sind beiderseits ausgebildet.

Untere Extremitäten : Das linke Bein ist gegenüber dem rechten um 1,5 cm verkürzt und außenrotiert; der linke Oberschenkel ist gegenüber dem rechten Oberschenkel verdickt, die Faltenzeichnung differiert. Die linken Falten in der Analregion gegenüber rechts sind höher und länger. Der linke Fuß zeigt an der Innenseite des Fußgelenkes ein 1 cm langes, im vorderen Drittel etwas eingeschnürtes überhäutetes Anhängsel. Zudem besteht Klumpfußstellung links. Die rechte Großzehe steht in Spreizfußstellung und ist in ihrem unteren Glied verdickt. Es besteht außerdem eine Analatresie. Ein Analgrübchen ist vorhanden, jedoch nicht sondendurchgängig.

Augen : Das rechte Auge scheint etwas eingesunken zu sein, das linke Auge wird ganz selten geöffnet. Die Lider sind ödematös und das rechte Auge verklebt.

Nase : Normal geformt, Haut jedoch tief blau-rot verfärbt. Uneingeschränkt für Luft durchgängig.

Nervensystem : Trigemino-spasie des 2. und 3. Astes rechts, sonst anscheinend physiologisches Verhalten.

Herz : Über der Herzspitze ist ein systolisches Geräusch zu hören mit PM über der Spitze; die Herzaktion ist stark beschleunigt."

Gesamtdiagnose :

1. Frühgeborenes wegen Untergewicht.
2. Multiple Mißbildungen ;
 - a) des Kopfes : Fehlen des rechten Ohres, Trigeminus 2 und 3 paretisch,
 - b) der Extremitäten : Fehlen beider Arme (unvollständige symmetrische brachiale Amelie); Klumpfuß links,
 - c) der Viscera : Analatresie, Vit. cordis.

Krankheitsverlauf : Am 12.1.60 wurde das Kind wegen der Analatresie dem Chirurgen vorgestellt. Röntgenologisch wurde eine Atresia ani et recti (et sigmoidei ?) diagnostiziert. Eine Operation wurde wegen des begleitenden schweren Herzvitiums abgelehnt. Nach subcutaner Ernährung mit Ringerlösung und Sedierung mit Atosil und Luminal kam das Kind am 17.1., im Alter von 5 Tagen, ad exitum.

Sektionsprotokoll (verkürzte Wiedergabe) :

Multiple äußere und innere Mißbildungen ; Defekt des rechten Ohres, Fehlen beider Arme (unvollständige symmetrische brachiale Amelie), Pes varus links mit einem 1 cm langen rundlichen Anhängsel im Bereich des linken inneren Fußgelenkes. Vollständiges Fehlen des Ventricelseptums, Hypoplasie des linken Vorhofes. Truncus arteriosus communicans persistens (Botalli), offenes Foramen ovale. Stenose des Duodenums oberhalb der Pap. Vateri mit ventilartigem Verschuß unterhalb der Pylorus. Gastrectasie mit Muscularishypertrophie des Magens und des Duodenums oberhalb der Stenose, Aplasie der Gallenblase. Atresia ani. Dilatation des Dickdarmes, Meckelsches Divertikel. Uterus bicornis. Stauungshyperaemie der Leber. Offener D. ven. Arantii. Harnsäureinfarkte in beiden Nieren. Hyperaemie der weichen Hirnhäute.

Gehirnsektion : Gewicht 440 g. Allgemeine Blutstauung in den Gefäßen der weichen Hirnhäute. Vor allem parieto-occipital sieht man in der weichen Hirnhaut mehrere bis hantkorngroße, weißliche Stippchen eingelagert; sie liegen in den Sulci.

Über dem Parietallappen beiderseits parasagittal erscheinen einige Hirnwindungen prominent und verbreitert, manche Sulci dagegen etwas eingesunken. Sonst erscheint das Gehirn äußerlich dem Alter entsprechend und wohlgeformt.

Bei Sektion des Gehirnes ergibt sich eine Erweiterung des Cavum septi pellucidi und eine Mißbildung des Ammonshornes beiderseits. Dies ist stark ver-schmälert, weist kaum Mark auf und zeigt keine Einrollung.

Fall 2 : NI 2954, Mechthild A.; unvollständige symmetrische brachiale Amelie; geb. 10.2.61, Alter 9 Tage. Gewicht : 2600 g, Größe : 49 cm.

Familienanamnese : Unauffällig. Die Mutter hat schon ein gesundes Kind von zwei Jahren.

Schwangerschaftsanamnese der Mutter : Geburtshilflich unauffällig. Wäh-

rend mens 3 eine hochfieberhafte Erkrankung, die mit Antibiotica behandelt wurde; eine begleitende Stomatitis ist am 88. Schwangerschaftstag bemerkt worden. Die Patientin hat angeblich keine Medikamente genommen.

Klinisch auffällige Untersuchungsbefunde des Neugeborenen (verkürzte Wiedergabe).

Äußere Besichtigung : "Neugeborenes mit völligem Fehlen beider Arme. Schulterblätter mit Acromion und Clavicula sind vorhanden.

Venenzeichnung auf dem vorderen Thorax.

Haut und sichtbare Schleimhäute mäßig durchblutet.

Unterhautfettgewebe kaum vorhanden.

Keine Dyspnoe, keine Cyanose, kein Icterus, keine Oedeme, keine Haut-efflorescenzen.

Teleangiektasien am behaarten Hinterkopf.

Hautturgor herabgesetzt.

Skelett symmetrisch, Gelenke der unteren Extremitäten beweglich. Rechter Fuß in Supinationsstellung.

Keine Reflexe auslösbar, keine pathologischen Reflexe vorhanden. Kein Meningismus. "

Gesamtdiagnose :

Neugeborenes mit multiplen Mißbildungen :

- a) Fehlen beider Arme (unvollständige symmetrische brachiale Amelie),
- b) Klumpfuß rechts,
- c) Teleangiektasien.

Krankheitsverlauf : Das Kind wurde am 13.2. wegen Erbrechen und Gewichtsverlust eingeliefert. Eine Nahrungsaufnahme war nicht möglich, so daß Sondenernährung nötig war. Unter den Erscheinungen der Austrocknung, eines begleitenden Icterus und zunehmender Kreislaufverschlechterung kam das Kind am 19.2., im Alter von 9 Tagen, ad exitum.

Sektionsprotokoll (verkürzte Wiedergabe) : "Fehlen beider Arme (unvollständige symmetrische brachiale Amelie). Einengung des Duodenums im Bereich der pars horizontalis mit hochgradiger Wandverdickung und Erweiterung des Magens. Aplasie der Gallenblase. Fehlen der Vagina und des Cavum uteri. Erweiterung beider Nierenbecken, Reste renculärer Lappung, Harnsäureinfarkte beiderseits. Verknöcherung der Schädelnähte. Nabelphlegmone, eitrige Otitis media beiderseits.



Abb. 4

Fall 3: NI 2897, Schr. : Symmetrische brachiale
und crurale Phokomelie.

Akute Lungenblähung. Bronchopneumonische Herde beiders. Einzelne Blutungsherde in beiden Lungen.

Offenes Foramen ovale, offener Ductus venosus Arantii, offener Ductus Botalli.

Gehirnsektion : Gewicht 270 g.

Die weichen Hirnhäute sind zart und durchsichtig über der Konvexität, gering grauweiß getrübt an der Großhirnbasis; Windungen und Furchen sind altersgemäß beschaffen, keine Windungsanomalien.

Auf den Frontalschnitten sieht man außer einer geringen Hyperaemie von Mark und Rinde keine krankhaften Veränderungen. Auch Kleinhirn, Brücke und Medulla oblongata sind ohne pathologischen Befund. "

Fall 3 : NI 2897, Schr. : Symmetrische brachiale und crurale Phokomelie;
Frühgeborenes (Totgeburt) mens 5/6
am 29.11.60, Gewicht : 590 g, Größe : 22 cm.

Familienanamnese : In der Familie keine Mißbildungen oder Erbkrankheiten bekannt. Großmutter an Tbc gestorben. Die Mutter hat bis jetzt noch keine Kinder gehabt.

Schwangerschaftsanamnese der Mutter : Geburtshilflich unauffällig. In mens 1 wurden mehrere i. v. Pyelogramme wegen einer Pyelitis mit hohen Leukozytenwerten angefertigt. Zur selben Zeit ist eine Tonsillektomie durchgeführt worden. Behandelt wurde mit Gantrisin und Achromycin. Von Conterganeinnahmen ist nichts bekannt. Am 29.11.60 Abortus completus.

Sektionsprotokoll : (verkürzte Wiedergabe) :

Äußere Besichtigung : 22 cm lange, 590 g schwere Leiche eines nach klinischen Angaben Frühgeborenen weiblichen Geschlechts. Die Hautfarbe ist blaß und mit dunkelroten Stellen an der linken Körperhälfte und den körperabhängigen Partien bedeckt.

Beine und Arme fehlen. Die Hände und Füße sind direkt am Rumpf angewachsen. An der rechten Hand sind nur zwei Finger in Spalthandform vorhanden, die linke Hand besitzt drei Finger. Die Füße stehen in Klumpfußstellung. Am rechten Fuß sind sechs Zehen; an linken fünf, wobei die ersten beiden verwachsen sind.

Körperhöhlen : Partielle Lungenatelectasen. Offenes Foramen ovale, offener Ductus venosus Arantii, offener Ductus arteriosus Botalli. Reste renciale Lappung.

Gesamtdiagnose :

1. Frühgeborenes (Totgeburt) mit Zeichen der Unreife.
2. Multiple Missbildungen ; kombinierte brachiale und crurale Phokomelie; zweifingrige Spalthand rechts, drei Finger links. Polydactylie am rechten Fuß (sechs Zehen) und Syndactylie am linken Fuß (erster und zweiter Strahl). Klumpfüsse.

Gehirnsektion : Gewicht 100 g.

Die weichen Hirnhäute sind zart und durchscheinend. Die Hirnwindungen und Furchen sind ausgebildet. Beim Aufschneiden zerfließt das Gehirn. Die Ventrikel sind frei.

Fall 4 : NI 3262, Dagmar Pr. : unvollständige symmetrische brachiale Ektromelie mit symmetrischer cruraler Phokomelie; geb. 16. 3. 62, Alter 2 Tage, Gewicht : 1950 g, Größe : 34 cm.

Familienanamnese : unauffällig. Die Mutter hat schon ein gesundes Kind zur Welt gebracht.

Schwangerschaftsanamnese der Mutter : Geburtshilflich unauffällig. Während der ganzen Schwangerschaft ist eine Mykose mit ansteigenden Dosen von Tricophytin (Behring) behandelt worden. Über die Angehörigen war zu erfahren, daß die Mutter zu Anfang der Schwangerschaft Contergan eingenommen hat, als sie jedoch in der Presse über dieses Mittel las, habe sie davon abgesehen.

Klinisch auffällige Untersuchungsbefunde des Neugeborenen (verkürzte Wiedergabe) :

Äußere Besichtigung : "1 1/2 Stunden altes weibliches Neugeborenes hat an den oberen Extremitäten eine Ektromelie und an den unteren eine Phokomelie. Unterhalb des rechten Schultergelenkes befindet sich ein fingerähnliches Rudiment mit einem Fingernagel und schmaler Hautbrücke, 3 cm nach abwärts reichend; links sieht man ebenfalls 3 cm unterhalb des Schultergelenkes ein etwa bohnengroßes Hautbürlrudiment mit schmaler Hautbrücke. Das linke Auge fehlt anscheinend, das rechte liegt sehr tief und ist besonders klein (Mikrophthalmie). An der Nase sind Teleangiektasien, weniger ausgeprägt an der Oberlippe, den Oberlidern und auf der Stirn. Die Ohren sind klein und dysplastisch. Neugeborenenerythem, kein Icterus, keine Hautefflorescenzen, keine Oedeme. Cyanose der Füßchen.

Das linke Os parietale ist etwas über das rechte verschoben. Die große Fontanelle ist 1 x 1 cm im Durchmesser und liegt im Schädelniveau. Die Herzaktion ist frequent und soweit beurteilbar sind die Töne rein."

Gesamtdiagnose :

1. Frühgeborenes wegen Untergewicht.
2. Multiple Mißbildungen :
 - a) der Extremitäten : unvollständige symmetrische Ectromelie mit symmetrischer cruraler Phokomelie.
 - b) Mikrophthalmie,
 - c) Teleangiektasien.

Krankheitsverlauf : Das Kind wurde am Tage der Geburt mit massivem Bluterbrechen aufgenommen. Die Auszählung der Thrombocyten ergab eine massive Thrombocytopenie (26800 Thr/cmm). Bei anhaltendem Erbrechen von frischem Blut und unter zunehmender Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse kam die Patientin am 18.3., im Alter von 2 Tagen, ad exitum.

Sektionsprotokoll (verkürzte Wiedergabe) :

Unvollständige symmetrische Ectromelie an den oberen Extremitäten und symmetrische crurale Phokomelie. Mikrophthalmie beiderseits, links mehr als rechts.

Totale Opticusatrophie links.

Aplasie der Gallenblase. Beckennierniere rechts.

Gehirnsektion : Gewicht : 380 g.

Die weichen Hirnhäute sind unauffällig. Windungen und Furchen sind altersgemäß beschaffen. Das Kindergehirn läßt makroskopisch keine Mißbildungen erkennen.

Der linke opticus ist ganz dünn und grau, während der rechte dicker und weißlicher ist.

Auf den Frontalscheiben zeigt sich kein pathologischer Befund.

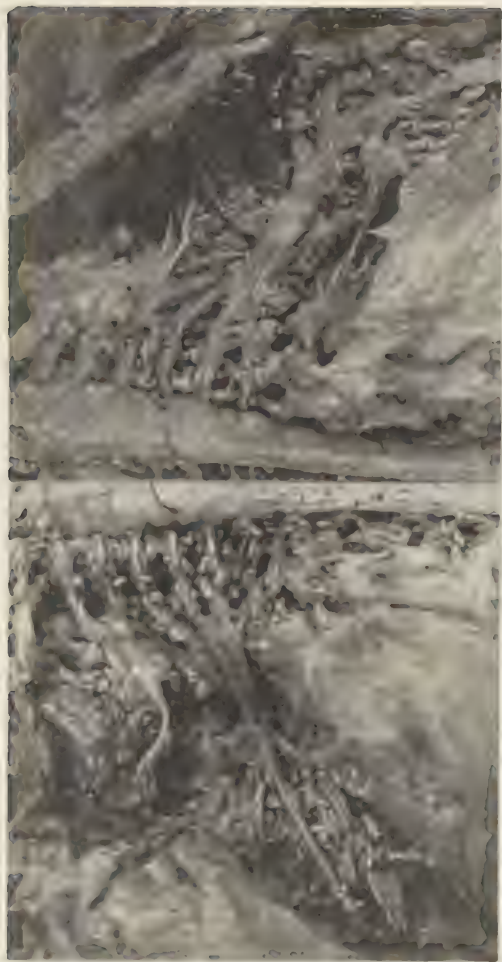


Abb. 5

Präparat des Plexus brachialis in Zusammenhang mit der Rückenmark in situ von dorsal gesehen. Fall 1, NI 2638, Daniela Z. .

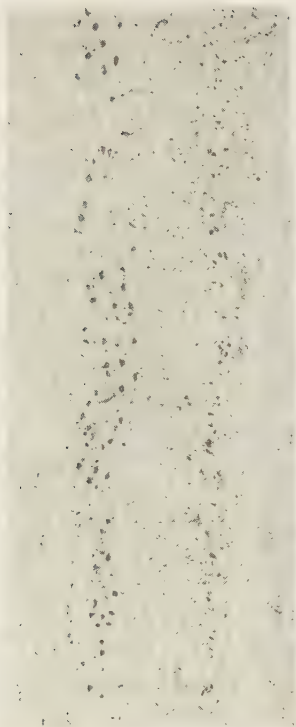
Zu Fall 1: Daniela Z. ; unvollständige symmetrische brachiale Amelie.

a) Präparation des Plexus brachialis

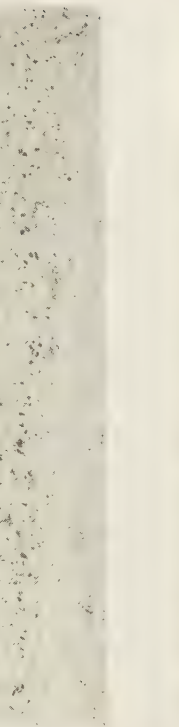
Nach Durchtrennung des M. pectoralis major et minor und allmählichem Freilegen der ventralen Brustwand wurde festgestellt, daß der Schultergürtel beiderseits (also sowohl Claviculae wie Scapulae) vollständig ausgebildet war. Die Andeutung einer Gelenkpfanne, einer Gelenkkapsel oder einer rudimentären Extremität war nicht auszumachen. Eine leichte Asymmetrie des Brustkorbes (nach links konvexe Abbiegung) ließ sich nachweisen. Am Rückenmark fand sich folgendes : Das cervicale Rückenmark ist regelrecht und symmetrisch angelegt. Beiderseits finden sich von c1 bis c8 je ein Spinalganglion, wobei die cranialen stärker ausgebildet sind als die caudalen. Sowohl die Spinalwurzelnerve als auch die Wurzelnerve selbst und die peripheren Nerven sind beiderseits wie üblich angelegt und symmetrisch. - Die übrigen Segmente des Rückenmarks entsprechen den Befunden der Norm und weisen keinerlei Besonderheiten auf. Beiderseits gehen von c3 bzw. c4 bis c7 Primärfaszikel ab, die sich lateral von den Querfortsätzen zu Plexuswurzeln vereinigen. Aus c3 und c4, aus c4 allein und aus c5, c6 und c7 läßt sich jeweils eine Wurzel abgrenzen. Unmittelbar nach ihrer Entstehung teilen sich die Wurzeln in dorsale und ventrale Äste. Die zu einem Ast vereinigten dorsalen Stränge verlieren sich regellos in der Gegend der Schultergürtelmuskulatur, die ventralen Stränge verzweigen sich in einen oberen und einen unteren Ast an der lateralen Rumpfwand in der Gegend des Musc. serratus lateralis. Man hat den Eindruck, daß die Äste Anschluß an die Muskulatur der Nachbarschaft gefunden haben, dies umso mehr, da sich keine Auftreibungen der Nerven nachweisen lassen. Makroskopisch besteht somit kein Anhalt für irgend eine Neurombildung.

b) Längsschnitte (Frontalserie) durch das mittlere und untere Halsmark (c4 - c8), Nissl-Färbung :

Das Zellbild zeigt auf Serienschnitten motorische Vorderhornzellen in allen Segmenten. Von ventral nach dorsal kann man die mediale Kernsäule erkennen, dann noch eine zweite laterale. Am weitesten dorsal, das heißt hinter der lateralen, liegt die mediale Gruppe der motorischen Vorderhorn-



laterale Säule



mediale Säule



laterale Säule

Abb. 6

a.: Daniela Z.: unvollständige, symmetrische brachiale Amelie.

b.: Zum Vergleich ein Normalfall.

Die lateralen und medialen Säulen der motorischen Vorderhornzellen sind in beiden Fällen deutlich zu erkennen. Insbesondere die lateralen Säulen haben einen leicht geschlängelten Verlauf. Zwischen beiden Fällen ist hinsichtlich der Zellzahl auf den obigen Abbildungen kein wesentlicher Unterschied festzustellen. Erst die Auszählung von Längsschnittserien vermittelt ein genaueres Bild über die topographischen Verhältnisse der Zellen im Vorderhorn sowie ihre zahlenmäßige Verteilung. Auf den ersten Blick gewinnt man den Eindruck, daß im Normalfall weniger Zellen vorhanden sind, als im pathologischen Fall. Die Auszählungen zeigen andere Ergebnisse (s. Tabellen 2 und 6).

zellen. - In den Säulen selbst sind die Zellen in Gruppen gelagert, die auf den Querschnitten weiter unterschieden werden (siehe Abbildungen).

Nach Überschreitung des Zentralkanals wird die Clarke'sche Säule getroffen. In den Hinterhörnern sind auf den Längsschnitten nur noch kleine Zellen nachzuweisen, die nicht weiter in Gruppen differenzierbar sind.

Bei stärkeren Vergrößerungen der motorischen Vorderhornzellen zeigen diese die übliche Gestalt und Größe; ihre Fortsätze sind gut zu erkennen. Vereinzelt beobachtet man geschrumpfte (d.h. stärker angefärbte) Zellen, in anderen Vacuolen im Cytoplasma. Die Kerne sind unauffällig. Gliareaktionen sind nicht vorhanden.

Die Längsschnitte in anderen Höhen des Rückenmarkes ergeben keine Auffälligkeiten. - Dasselbe gilt für Querschnitte in Höhe von th1-th2, 14-15, 15-s1, sowie s2. Überall sind die motorischen Vorderhornzellen vorhanden und zwar in der typischen für das Halsmark beschriebenen (s. w. u.) Säulen- bzw. Gruppenbildung. - Auf dem Silberbild sind dieselben Veränderungen wie auf dem Nissl-Bild zu sehen: Zellschatten, Homogenisierungen der endocellulären Substanz und Vacuolen im Cytoplasma. Axon- und Dendritenverlauf boten nichts Wesentliches. Die Pyramidenbahnen waren auf dem Markscheidenbild, wie für das Alter entsprechend, gelichtet.

c) Zellauszählung:

Die Auszählung von 18 frontalen Längsschnitten ergab für die motorischen Vorderhornzellen in einem Segment folgende Durchschnittswerte:
Auf der rechten Seite 66 Zellen, links 82 Zellen, insgesamt 148 Zellen⁺⁾ .

Die laterale Säule hat rechts 36, links 55 Zellen. In der medialen Säule sind rechts 30, links 28 Zellen nachzuweisen. Die Differenz zwischen der medialen und lateralen Säule beträgt demnach rechts 6 und links 27 Zellen.

Ein Vergleich der beiden lateralen Säulen zeigt, daß rechts 19 Zellen weniger vorhanden sind.

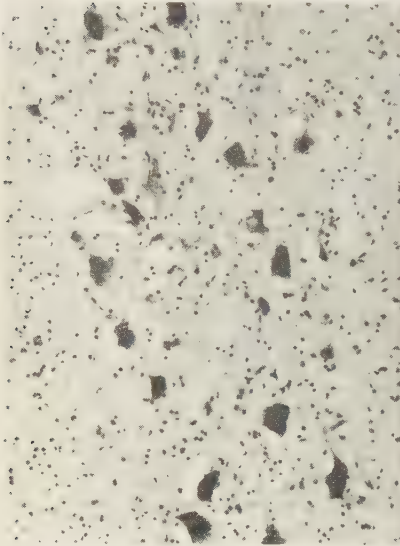
⁺⁾ Normale Werte siehe Tab. 6, Seite 40

Abb. 7

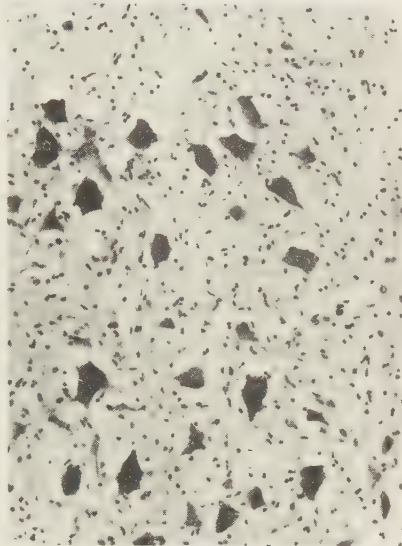
NI 2638 (Fall 1) : Daniela Z.; Unvollständige symmetrische brachiale Amelie.

Aus dem Plexus brachialis

Aus dem Plexus lumbosacralis



a)
Relativ kleine Zellen;
Geschrumpfte Zellen (stärker
angefärbt), stellenweise Tigro-
lyse, Vacuolen im Cytoplasma,
Zellschatten



b)
Verhalten der Zellen ent-
spricht der Norm.

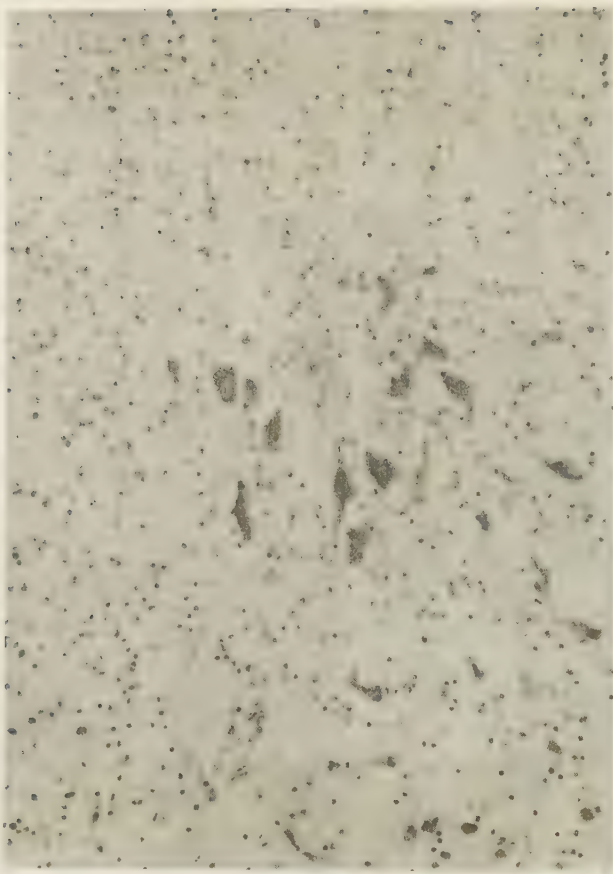


Abb. 8

NI 2954 : Mechthild A.: Unvollständige symmetrische brachiale Amelie.

Aus dem Segment c 5 :

Zahl der motorischen Vorderhornzellen vermindert. Die Zellen sind klein und teilweise pyknomorph. Zum Teil ist die Nissl-Substanz gelichtet, die Kerne randständig. Einzelne Vacuolen im Zytoplasma. Der Abgang der Dendriten ist nicht immer frei von Nissl-Substanz. Einzelne Zellschatten.

d) Zellauszählungen bei Rückenmarkslängsschnitten :

Tab. 2

	Rechts			Links			Insgesamt
	lat.	med.	Insgesamt	med.	lat.	Insgesamt	für re + li.
1.)	31	37	68	38	47	85	153
2.)	52	33	85	25	62	87	172
3.)	44	22	66	34	73	107	173
4.)	42	28	70	39	65	104	174
5.)	19	7	26	53	43	96	122
6.)	26	33	59	42	56	98	157
7.)	28	37	65	58	58	116	181
8.)	61	60	121	42	82	124	245
9.)	42	60	102	61	84	145	247
10.)	55	55	110	39	66	105	215
11.)	39	54	93	18	66	84	177
12.)	51	63	114	14	89	103	217
13.)	37	6	43	9	31	40	83
14.)	43	34	77	8	65	73	150
15.)	29	3	32	9	36	45	77
16.)	13	2	15	4	35	39	54
17.)	3	3	6	0	19	19	25
18.)	39	4	43	6	7	13	56
	654	541	1195	505	992	1483	2678

Durch-

schnitt 36 30 66 28 55 82 148

Die frontalen Längsschnitte reichen von ventral nach dorsal bis zum Zentralkanal; jeder dritte Schnitt ist über eine Segmenthöhe ausgezählt worden.

Zu Fall 2: NI 2954, Mechthild A.: Unvollständige symmetrische brachiale Amelie.

Nur Präparation des Rückenmarkes.
Makroskopisch keine Auffälligkeiten.

Histologische Untersuchungsbefunde :

a) Querschnitte durch die Segmente der Halsanschwellung (c4-c8) :

Das Zellbild zeigt auf den Schnitten motorische Vorderhornzellen in ver-

schiedenen Gruppen. Es ist möglich, ventrale, latero-ventrale, laterointermediäre und dorsale Gruppen nachzuweisen. Die topographische Verteilung der motorischen Vorderhornzellen entspricht der Norm. Bei der Übersicht erscheint es wahrscheinlich, daß es zu einer geringen Zellverminderung gekommen ist.

Bei starker Vergrößerung der motorischen Vorderhornzellen zeigen diese häufig Auffälligkeiten: Die Nissl-Substanz läßt sich nicht immer befriedigend darstellen; zuweilen ist sie staubförmig verändert. Manche Zellen erscheinen pyknomorph. In ganzen zeigt sich eine unterschiedliche Anfärbbarkeit der Zellen und gelegentlich sind große Vacuolen im Zelleib vorhanden. - Das Silberbild bietet dieselben Veränderungen, wie bei der Nissl-Färbung beschrieben. - Auf dem Markscheidenbild sind die Pyramidenbahnen gelichtet (noch nicht abgeschlossene Myelogenese).

Querschnitte in anderen Höhen des Rückenmarks und auch Lumbalmarks ergeben hinsichtlich der cytologischen Verhältnisse nicht so ausgeprägte Ergebnisse: Von der Norm abweichende Zellstrukturen, wie die eben beschrieben, sind zwar auch nachzuweisen, jedoch in weit geringerem Umfang. Im übrigen entspricht das Übersichtsbild in tieferen Abschnitten der Norm.

b) Zellauszählungen:

Die Auszählung von Querschnitten aus vier verschiedenen Segmenten von c5 bis c8/th1 ergab die folgenden Durchschnittswerte ⁺⁾ :

Für das gesamte Segment 56 Zellen, für die rechte Hälfte 29, die linke Hälfte 27 Zellen.

+) Normale Werte siehe Tabelle 9, Seite 42

- c) Zusammenfassende Ergebnisse über die Verhältnisse zwischen weißer und grauer Substanz im Bereich der Halsanschwellung (aus vier verschiedenen Segmenten) :

Tab. 3

Umriß	: ist immer oval
Masse d. gr. Subst.	: ist immer groß
Vorderhorn	: drängt immer nach ventral und lateral vor; diese beiden Abschnitte sind deutlich abzugrenzen
Hinterhorn	: schweiförmig bis an die äußerste Circumferenz
Seitenhorn	: erst ab c6 entwickelt
Pr. reticularis	: nicht vorhanden
weiße Substanz	: immer mächtig entwickelt
Sulc. intermed. poster.	: dreimal ausgebildet, einmal obliteriert
Nucleus dorsalis	: anfangend.

- d) Topographie der motorischen Kerne (c4-c8), Auswertung der Stufen-serien :

Tab. 4

		Gruppe
N. mot. med. dors.	: nicht nachzuweisen	(1)
N. " " ventr.	: immer nachzuweisen	(2)
N. " latero-ventralis	: immer nachzuweisen	(3)
N. " " intermedio-int.	:)	(4)
N. " " " -ext.	:) dreimal sicher nachzuweisen	(5)
N. " " dorsalis ext.	:) (in c5 am schwächsten)	(6)
N. " " " int.	:)	(7)
N. sympathicus lateralis	: in einem Segment nach-	(8)
N. sympathicus medialis	: zuweisen	(9)

e)

Tab. 5

Höhe	Vorderhorn		Gruppe		vent		davon		Gruppe ⁺		vent		davon		Gruppe lat		davon	
	TOT. re	li	(1) + (2) + (3)	med	re	li	(4) + (5) + (6) + (7)	lat. re	li	(8) + (9)	lat	re	li					
a) c8	58	32	26	-	12	7	19	11	8	10	5	13	11	39	21	18	-	-
b) c7	62	34	28	-	15	10	25	15	10		20		20	10	10	9	8	17
c) c6	63	26	37	-	18	8	26	16	10	5	10	12	10	37	10	22	-	-
d) c5	41	22	19	-	6	1	7	5	2	7	12	9	9	37	20	17	-	-

Im Durchschnitt pro Querschnitt

rechts	56 Zellen	+) Gruppendifinition siehe unter d)
links	29 Zellen	
	27 Zellen	

Fall 2 : Zellauszählungen von Querschnitten aus vier verschiedenen Segmenten (c5-c8) des Plexus brachialis.

Die Gruppenauszählungen sind durchgeführt worden, um eine genaue Übersicht für die Segmente zu haben und außerdem, um eine Differenzierung zwischen links und rechts zu ermöglichen. Zuerst wurden die Gruppen ausgezählt, addiert und als ventro-mediale, ventro-laterale und latero-laterale Gruppen zusammengefaßt.

Zu Fall 3: NI 2897, Schr. : Symmetrische brachiale und crurale
Phokomelie.

Eine cytologische Beurteilung der verschiedenen Längs- und Querschnitte durch das Rückenmark ist nicht möglich, da überall autolytische Veränderungen vorhanden waren (es handelte sich um eine in utero abgestorbene Frucht). - Wir möchten aber darauf hinweisen, daß die topographische Anordnung der Zellen der Norm entsprach. Auf den frontalen Längsschnitten durch das mittlere und untere Halsmark lassen sich zwei parallel zueinander verlaufende Zellsäulen nachweisen. Auch auf einzelnen Querschnitten durch andere Höhen ist die wie bei Fall 1 und 2 beschriebene Kerngruppenbildung zu erkennen. - Nirgends war eine eindeutige Verringerung von motorischen Vorderhornzellen zu erkennen.

Zu Fall 4 : NI 3262, Dagmar Pr.: Unvollständige symmetrische brachiale
Ectromelie mit symmetrischer cruraler Phokomelie.

Die frontalen Längsschnitte durch das mittlere und untere Halsmark (c4-th1) sowie das obere Brustmark (th2-th5) ergaben, was die topographische Anordnung der motorischen Vorderhornzellen betrifft, dieselben Ergebnisse, wie bei Fall 1 und 2. Überwiegend waren die Nervenzellen unverändert. Nur vereinzelt konnten Schädigungen festgestellt werden : Die Nissl-Substanz war oft tigrolytisch, besonders in den Zellen der lateralen Säule. Vacuolen und Schrumpfungen ließen sich seltener nachweisen. Die Zellkerne waren nur vereinzelt randständig. Die Zahl der Nervenzellen erscheint bei Übersichtsbetrachtung nirgends auffällig verringert.

Beobachtungen am sensiblen Neuron (Fälle 1-4) :

Die zu den einzelnen Segmenten zugehörigen Spinalganglien zeigen auf den Längs- und Querschnitten keine Veränderungen. Die gelegentlich zu beobachtenden Variationen im Zellbild sind nicht so ausgeprägt, daß ein eindeutiger Befund zu erheben ist.

Zellauszählungen von Rückenmarkslängsschnitten von Säuglingen o h n e Mißbildungen :

Tab. 6

RM-Auszählung : Normaler Vergleichsfall NI 2977

	Rechts			Links			Insgesamt für re + li.
	lat.	med.	Insgesamt	med.	lat.	Insgesamt	
1.)	3	61	64	74	5	79	153
2.)	1	99	100	95	4	99	199
3.)	2	89	91	101	0	101	192
4.)	4	98	102	78	7	85	187
5.)	22	15	37	25	9	34	71
6.)	59	44	103	27	35	62	165
7.)	39	26	65	31	29	60	125
8.)	54	51	105	19	78	97	202
9.)	73	19	92	14	157	171	263
10.)	97	7	104	19	154	173	277
11.)	112	19	131	14	139	153	284
12.)	32	169	201	195	13	208	409
13.)	152	23	175	20	133	153	328
14.)	146	47	193	28	113	141	334
15.)	84	18	102	19	98	117	219
16.)	42	21	63	32	48	80	143
	1082	650	1732	628	1178	1806	3551

Durch-

schnitt 67 40 107 39 73 112 219

Bei diesem Fall ist jeder dritte Schnitt über eine Segmenthöhe bearbeitet worden; die frontalen Längsschnitte reichen von ventral nach dorsal bis zum Zentralkanal.

Charakteristische Merkmale von Rückenmarksquerschnitten aus dem Halsmark bei Säuglingen o h n e Mißbildungen.

Zusammengefaßte Ergebnisse von zehn verschiedenen Fällen über das Verhältnis von grauer und weißer Substanz in der Halsanschwellung.

Tab. 7

Umriß	: ist fast immer oval, seltener rund oval
Masse d. gr. Sub.	: immer sehr groß und massiv
VH	: immer nach vertral drängend; je caudaler, desto mehr nach ventro-lateral
HH	: je caudaler, desto breiter
SH	: nur um c7-8/th1 ausgebildet
Pr. reticularis	: nur c2-3-4 entwickelt
Weiß. Subst.	: fast immer mächtig entwickelt
Sulc. interm. p.	: sozusagen immer vorhanden, zuweilen erscheint er obliteriert
N. dorsalis	: erst ab c8.

Topographie der motorischen Kerne :

Tab. 8

Gruppe

- | | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| (1) N. mot. med. dors. | : einmal in c2/3 zu erkennen |
| (2) N. mot. med. ventr. | : siebenmal sicher vertreten |
| (3) N. mot. latero-ventr. | : neunmal sicher vertreten |
| (4) N. mot. lat. interm. int. | : immer vorhanden (auch i. c2/3) |
| (5) N. mot. lat. interm. ext. | : immer vorhanden |
| (6) N. mot. lat. dors. ext. | : sechsmal vertreten |
| (7) N. mot. lat. dors. int. | : fünfmal vertreten |
| (8) N. sympathicus lat. |) diese beiden Gruppen sind nur |
| (9) N. sympathicus med. | |
| | : in c8-th1 vorhanden. |
-

Zellauszählungen von Rückenmarksquerschnitten von Säuglingen ohne Missbildungen.
(Zehn Fälle; aus dem Halsmark)

Tab. 9

	TOT	re	li	(1)+(2)+(3)	vent	davon	li	(4)+(5)+(6)+(7)	vent	davon	li	(8)+(9)	lat	davon	li
a) c6-7	85	36	49	-	15	15	9	6	16	25	13	16	70	27	43
b) c3-4	59	30	29	3	12	22	37	16	21	11	11	-	22	14	8
c) c8-th1	88	36	52	-	15	15	6	9	16	11	17	20	64	30	34
d) c2-3	86	47	39	14	25	-	39	17	22	8	20	12	7	47	30
e) c6	107	37	70	-	10	14	24	11	13	22	20	16	17	75	26
f) c8-t1	56	-	-	9	13		22	9	5	8	9		31		31
g) c6	70	35	35	-	3	5	8	5	3	25	6	-	31	62	32
h) c5-6	69	46	23	-	-	7	7	7	-	13	25	24	-	62	39
i) c7	71	35	36	-	3	10	13	5	8	25	19	8	6	58	30
j) c6-7	98	59	39	-	7	25	32	22	10	21	12	28	5	66	37

Durchschnittswerte für c6 = 86 Zellen
(zusammengesetzt aus a), e), g), h) und j);
85+107+70+69+98=429; 5 = 86).

Im Durchschnitt pro Querschnitt
rechts 41 Zellen
links 42 Zellen

+) Die in Klammern gesetzten Zahlen in der oberen Reihe bedeuten die jeweiligen motorischen Kerne.
Gruppendifinition siehe Tab. 8

Unsere Befunde sind geeignet, Licht auf einige Fragen und Probleme der morphologischen Ergebnisse früherer Untersucher zu werfen. Wir haben unser Augenmerk besonders auf die topographisch-quantitativen sowie histologisch-cytologischen Verhältnisse gerichtet. Architektonik, Axon- und Dendritenverlauf sind in nur geringem Umfang berücksichtigt worden, da wir es mit einem in Entwicklung befindlichen Organismus zu tun haben. Kurz wird auf die Problematik der vorhandenen Zwischenneurone eingegangen. Außerdem ist noch die Möglichkeit von Fehlurteilen durch Artefakte erörtert worden.

Die meisten Ergebnisse älterer Beobachter bei ähnlichen Fällen ergaben eindeutig eine Verminderung der Zahl der motorischen Vorderhornzellen, die ohne Auszählung schon festzustellen war. Eine Auszählung erschien von vornherein nicht notwendig (CURTIS und HELMHOLTZ, STRAUSS). Zusammenfassend konnten CURTIS et al. feststellen, daß bei einem Fall von Amelie eine cervicale Intumescenc fehlte, die Querschnitte damit deutlich verringert waren, wobei diese Abnahme eindeutig auf Kosten der grauen Substanz geht. Vom 5. bis zum 8. Cervicalsegment, den Höhen also, wo der Plexus brachialis entspringen sollte, ist die mangelhafte Entwicklung des lateralen Abschnittes des Vorderhorns ganz ausgeprägt, und außerdem fällt eine Abflachung des Winkels zwischen den Vorderhörnern auf. Die antero-lateralen und die postero-lateralen Zellgruppen sind an Zellzahl geringer im auffallenden Gegensatz zu den antero-lateralen und postero-lateralen Gruppen in analogen Segmenten der Kontrollschnitte. Die medial gelegenen Zellen dieser Segmente stimmen überall mit denen der Kontrollen überein. Die makroskopischen und mikroskopischen Charakteristika oberhalb und unterhalb der Segmente für den Plexus brachialis waren zu einem großen Teil den analogen Rückenmarksschnitten der Kontrollkinder ähnlich. Aus diesen Befunden schlossen CURTIS und HELMHOLTZ, daß die lateralen Zellgruppen für die Entstehung des Plexus brachialis verantwortlich sind.

Bei dem von STRAUSS untersuchten Fall ergab sich, daß das Rückenmark abnorm entwickelt ist. Es fand sich eine relative Vermehrung der grauen Substanz, ein Fehlen der spezifischen Entwicklung des motorischen Gebietes im Cervical- und Dorsalmark, eine Verminderung der Zahl und die regellose Lage der motorischen Ganglienzellen, eine Dysplasie der grauen Kommissur, eine Heterotopie der weißen Substanz und eine Verdopplung des Zentral-

kanals. Auffallend war, daß sich von c 5 bis d 1 die Anordnung des Vorderhorns wenig vom Dorsalmark unterscheidet und daß keine Verminderung der Bahnen oder Wurzelfasern zu finden ist; denn "im allgemeinen ist bei einer Extremitätenmißbildung auch im Rückenmark ein Zeichen für die fehlerhafte Entwicklung zu sehen".

Bei unseren Untersuchungen war ein solcher Befund zunächst nicht zu ermitteln. Auch bei ausgedehnten Beobachtungen an einem umfangreichen Vergleichsmaterial konnten wir die früheren Ergebnisse zuerst nicht bestätigen. Nur in zwei Fällen fanden wir vergleichbare Resultate (MARTIN und LE-TULE, ILBERG). Erst durch die Zellauszählung frontaler Rückenmarkslängsschnittserien von mißgebildeten und nicht-mißgebildeten Kindern stellten wir eine Abnahme motorischer Vorderhornzellen fest. Nur auf diese Weise ist eine sichere Aussage über eine Zellverminderung möglich. Denn bei allen von uns beobachteten Fällen war die Abnahme der Zellen nicht sehr ausgeprägt. Wir fanden bei Fall 1 in einem Segment aus der Halsanschwellung durchschnittlich 148 Zellen gegenüber 219 bei normalen nicht mißgebildeten Kindern. Der Seitenvergleich zeigte rechts 66 (gegenüber 107 bei den Normalkindern) und links 82 (gegenüber 112) Zellen.

Die Abnahme betraf besonders die lateralen Säulen.

Die Auszählungen der motorischen Vorderhornzellen auf Querschnitten ergaben ähnliche Resultate. Bei Fall 2 fanden wir im gesamten Querschnitt 56 gegenüber 83 Zellen bei nicht-mißgebildeten Kindern für dieselbe Höhe; (rechts 29 gegenüber 41 und links 27 gegenüber 42 Zellen bei den normalen Kindern).

Ein Vergleich der Grau-Weiß-Architektur mit den entsprechenden Bildern bei den normalen Kindern ergab keine Abweichungen. Auf diese Art und Weise einen Unterschied festzustellen, ist nicht gelungen.

Besonders wichtig erscheint uns die topographische Betrachtung der motorischen Kerngruppen. Es zeigte sich eine Abnahme in den Gruppen 4 bis 7, also derjenigen Kerne, die für die Innervation der Extremität verantwortlich sind.

Die latero-intermediären internen und externen (Gruppen 4 und 5) sowie die latero-dorsalen externen und internen (Gruppen 6 und 7) Gruppen sind nur dreimal sicher nachzuweisen gewesen. Bei den Fällen ohne Mißbildungen waren dagegen die Gruppen 4 und 5 immer vorhanden, die Gruppen 6 und 7 fünf- oder sechsmal.

Es erhebt sich die Frage, wie es möglich ist, daß die verschiedenen Gruppen in einer solch unterschiedlichen Art abgenommen haben.

Nach Durchschneidungsexperimenten wird angenommen, daß die laterale Zellsäule (bestehend aus den anatomischen Gruppen 4 bis 7) funktionell in eine latero-ventrale und eine mediale Kernsäule zu unterteilen ist, wobei die erste für die Strecker und die zweite für die Beuger verantwortlich ist (BALTHASAR 1952).

Dabei ist es von Bedeutung, daß bei dem Überwiegen der Beuger am Arm die Zahl der motorischen Vorderhornzellen in der medial gelegenen Kernsäule überwiegt. Diese mediale Säule entspricht der von uns als latero-intermediäre interne und externe Gruppen 4 und 5 bezeichneten. Diese jetzt anders, nämlich funktionell benannte Kernsäule (4 und 5) ist rein zahlenmäßig die stärkste (siehe Tabelle 5 und 9) bei den Fällen ohne Mißbildung. Bei den Kindern mit Mißbildungen ist es zu einer disproportionalen Abnahme in den Gruppen (4 + 5 + 6 + 7) gekommen. Dadurch resultiert ein relatives Überwiegen der für die Extensoren verantwortlichen Säule. Dieses unterschiedliche Verhalten kann ihre Ursache in den ungleichen Anteilen von Beuger- und Streckermuskulatur am Schultergürtel haben.

Die Tatsache, daß Kernsäulen, die den Extensoren zuzuordnen sind, zahlenmäßig stärker vertreten sind als die der Flexoren, ist vielleicht aus der Entwicklung der Extremitätenmuskulatur zu verstehen.

Im Laufe der Entstehung der Extremität schiebt sich sekundär Muskulatur von der freien Gliedmasse wieder auf den Rumpf vor (STARCK 1955). Dabei ist es von Bedeutung, daß vom Flexorenanteil die thoraco-humerale Muskelgruppe (Mm. pectoralis, subclavius) zahlen- und volumenmäßig weit hinter den Extensorenanteil auf der Dorsal-seite steht. Diese spino-humerale Muskelgruppe ist durch den M. latissimus, M. teres major, M. rhomboides, M. levator scapulae und M. serratus lateralis vertreten. Dem entsprechend ist diese zurückverlagerte Muskulatur auch nur von Ästen des Plexus brachialis innerviert, wobei die Flexoren von den Nn. thoracalis ventralis die Extensoren vom N. dorsalis scapulae, suprascapularis, thoracalis longus und thoracodorsalis versorgt werden.

Wir haben festgestellt, daß die mehr medial gelegene Kernsäule (verantwortlich für die Flexoren) bei den Fällen ohne Extremitäten seltener zu finden ist, als es der Norm entspricht. Sie hat im Vergleich stärker abgenommen als die latero-ventral gelegene Extensorensäule. Dies war zu erwarten, da der Extensorenanteil bei den mißgebildeten Kindern noch die vorhandene spino-humeral Muskulatur zu versorgen hat.

Wir müssen bei unseren Überlegungen noch auf die Feststellungen SPRAGUE's (1948/55) eingehen, der darauf hinwies, daß im Vorderhorn nicht nur motorische Zellen, sondern auch große propriospinale Zellen, die sich oft nicht ohne weiteres von den vorgenannten Zellen abgrenzen lassen, zu finden sind. Die zelluläre Morphologie ist somit als ein Indikator für spezifische Funktionen nicht absolut verläßlich (SPRAGUE 1948/55).

Diese Tatsache kann bei unseren Untersuchungen über die zahlenmäßigen Verhältnisse bei mißgebildeten und normalen Kindern aber vernachlässigt werden. LUKJANOW hat sämtliche Zellen ausgezählt und kam dementsprechend zu anderen Ergebnissen.

Da wir die Abnahme motorischer Vorderhornzellen feststellten, erhebt sich die Frage, wo die fehlenden Zellen geblieben sind. Dabei müssen wir berücksichtigen, daß wir es bei Neugeborenen mit einem ganz andersartigen Organismus zu tun haben als beim Erwachsenen.

"... Was beim Neugeborenen in wenigen Tagen fertig ist und fast keine Residuen hinterläßt, dauert beim Erwachsenen länger und hinterläßt vor allem deutliche Residuen." (FOREL 1887).

Bei unseren Fällen finden wir bestätigt, daß die betroffenen motorischen Vorderhornzellen nicht nur spurlos untergegangen sind, sondern auch Gliareaktionen progressiver oder regressiver Natur altersgemäß fehlen.

Zur Frage des beobachteten Untergangs von Nervenzellen wäre außerdem noch folgendes anzuführen: Bei einer Unterbrechung des Fortsatzes der Zelle sind Ort und Art (z. B. Herausreißen oder Durchschneiden) der gesetzten Läsion von Bedeutung und führen zu einem Versagen des Adaptationssystems des Kernes (SCHOLZ 1955). Ist der Neurit in weitem Abstand von den Zellen (z. B. nach Amputation distaler Gliedmaßenabschnitte) unterbrochen, so weisen die entsprechenden Rückenmarkssegmente meist noch zahlreiche unveränderte motorische Vorderhornzellen auf, nur wenige Zellen zeigen retrograde Veränderungen. Je näher die Unterbrechung zur Zelle liegt, umso stärker ist der hierbei gesetzte Reiz und umso eher scheint die Restitutionsfähigkeit des Kernes zu versagen, so daß wir in solchen Fällen das Bild der primären Reizung NISSL's sehr deutlich finden.

Bei unseren amelischen Fällen war das obere Drittel der Spinalnerven einschließlich Plexus erhalten; somit könnte man eine Reaktion der motorischen Vorderhornzellen vermuten, die zwischen diesen beiden Extremen liegt. Obwohl es sich bei den Extremitätenmißbildungen auch um ein Feh-

len von Gliedmaßen handelt und somit das morphologische Bild mit den Zuständen nach Amputationen vergleichbar sein sollte, haben wir bei unseren Beobachtungen jedoch in keinem Fall eine retrograde Zellveränderung (primäre Reizung NISSL's) nachweisen können.

Wir haben überhaupt nur vereinzelte Zellveränderungen feststellen können. Vakuolen, randständige Kerne und Aufhellungen konnten wir bei normalen und mißgebildeten Kindern im Rückenmark beobachten. Deshalb können wir diesen spärlichen Befunden keine sichere pathologische Bedeutung beimessen. Es ist bekannt, daß "physiologischerweise" im Cytoplasma zahlreiche kleinere und größere Vakuolen vorkommen können, die als Ausdruck einer "Zellsekretion" gedeutet werden können (SCHOLZ 1957). Es gibt auch Nervenzellen, die normalerweise ein der primären Zellreaktion äquivalentes Bild mit Schwellung, zentraler Aufhellung und randständigem Kern zeigen. In diesem Zusammenhang möchten wir auf die Zellen der CLARKE'schen Säule hinweisen.

Die Tatsache, daß wir erst nach ausgedehnten Auszählungen die früheren Ergebnisse bestätigen konnten, kann verschiedene Gründe haben.

Die Entstehung von Nervenzellen ist auf einen verhältnismäßig kurzen Zeitabschnitt beschränkt. Spätestens im 2. Lebensjahr stellen die letzten Mutterzellen der Nerven Elemente ihre Teilung ein. Ein Ersatz zugrundegegangener Neurone ist daher nach diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich.

Das Wachstum der Nervenzellen hängt weitgehend davon ab, ob und in welchem Ausmaße adäquate Reize während der Wachstumsperiode auf die Zellen einwirken (BARGMANN 1962, BRATTGARD 1952).

Akute Zellschädigungen liegen nicht vor. Also bestätigt der Befund, daß die Mißbildung schon lange vor der Geburt sich entwickelt haben muß.

Sichere Angaben über die Frage, ob sämtliche Nervenzellen, die zu den fehlenden Extremitäten gehören, entweder verschwunden sind oder Schädigungen aufgewiesen haben, sind jetzt nicht mehr möglich.

Hypothetisch bleibt die Annahme einer kompensatorischen Ersatzwucherung von Nervenzellen anstelle zugrundegegangener zum Arm oder Bein gehörender motorischer Neurone oder auch der Übergang des normal erscheinenden Plexus in die noch vorhandene Rumpfmuskulatur. Eine "Hyperneurotisation" war auf den bisher vorliegenden Schnitten nicht sicher zu erweisen. Serienschchnittuntersuchungen über den Verlauf des Plexus brachialis werden diese Frage allein beantworten können.

Ein weiterer Umstand für die nur geringen Befunde bei unseren Untersuchungen ist das Lebensalter der untersuchten Personen. Frühere Beobachtungen an Kindern mit Extremitätenmißbildungen betrafen Fälle im Alter von mehreren Wochen bis Monaten. Nur zwei histologisch untersuchte Fälle (TSCHERNISCHOFF, CURTIS und HELMHOLTZ) betrafen Neugeborene.

Unsere Fälle, sowohl mißgebildete wie nicht-mißgebildete, waren ebenfalls nur wenige Tage alt.

Dies scheint ein wesentlicher Faktor zu sein. Je kürzer das Intervall zwischen Beginn der Mißbildung und Moment der anatomischen Beobachtungen, desto weniger ausgeprägt sind die Veränderungen am Zentralnervensystem.

Die Untersuchungen von Erwachsenen zeigten dagegen ausgeprägte Veränderungen. Bei diesen Fällen fand man degenerative Veränderungen in den aufsteigenden Bahnen des Rückenmarks (ELDERS, KAHLER und PICK, MARINECO, WILLE).

Bei Kindern sind die Veränderungen viel geringer ausgeprägt, was aus den Untersuchungen von STRAUSS hervorgeht. Die Befunde an älteren Individuen zeigen, daß bei dem Fehlen einer Extremität nicht nur die motorischen Zentren im Rückenmark reduziert sind, sondern auch die sensiblen Neurone durch teilweise fehlende Reizzuflüsse über die Reflexkollateralen degenerieren. An welchen Neuron, sensibel oder motorisch, die Veränderungen ausgeprägter und zeitlich früher erfolgen, ist nicht sicher zu beantworten. Die Schäden am sensiblen Neuron müssen bei einer langen Überlebensdauer ausgeprägter sein. Hand in Hand damit gehen die Veränderungen am motorischen Neuron. Über eine substituierende Gliose haben wir in der Literatur keine Angaben gefunden.

Die zum Teil sich widersprechenden Ergebnisse verschiedener Untersucher kann noch folgenden Grund haben: Die Technik der Präparation ist von wesentlicher Bedeutung. Die Konsistenz des Rückenmarks ist außerordentlich weich, und Insulte bei Sektion und Präparation kommen als Ursache für Fehltritte in Betracht, eine Tatsache, die auch heute noch nicht allgemein bekannt ist. Diese Erkenntnis ist in einer ausgezeichneten Studie von IRA VAN GIESON (1892) klar festgehalten worden. Darum haben wir bei unseren Untersuchungen das Rückenmark immer in toto in der Wirbelsäule fixiert und erst dann die Präparation angeschlossen.

Um zu verlässlichen Ergebnissen zu gelangen, untersuchten wir außerdem Längsschnittserien vom Rückenmark. Auf den Vorteil dieser Untersuchungsmethode hat schon KRÜCKE (1955) hingewiesen. Betrachtet man einen

frontalen Längsschnitt durch das Rückenmark über mehrere Segmente in dem Gebiet des Vorderhorns (siehe Abbildung 6), so wird eine Aufteilung in Gruppen deutlich. Damit ist ersichtlich, daß bei der Anfertigung von Querschnitten Areale getroffen werden können, die sehr wenig oder gar keine Zellen enthalten, so daß wir Längsschnittpräparaten mehr Aussagewert als Querschnitten geben.

H. Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Vier Neugeborene mit Fehlentwicklung der Extremitäten wurden neuropathologisch untersucht (zwei Fälle von unvollständiger symmetrischer brachialer Amelie, eine symmetrische brachiale und crurale Phokomelie und eine unvollständige symmetrische brachiale Ectromelie mit symmetrischer cruraler Phokomelie).
Bei zwei Fällen stellten wir das zur fehlenden Gliedmaße führende periphere Nervensystem dar.
Das Rückenmark wurde jedesmal erst nach Fixation zusammen mit den Spinalganglien und Wurzelnerven sorgfältig aus der Wirbelsäule herauspräpariert. Zehn Vergleichsfälle wurden nach derselben Methode bearbeitet.
Mikroskopisch wurden Längs- und Querschnitte vom Rückenmark nach neurohistologischen Spezialfärbungen beschrieben.
2. Erst bei der Zellauszählung von frontalen Rückenmarkslängsschnittserien und von Querschnitten zeigte sich eine Abnahme motorischer Vorderhornzellen. Nur dadurch konnten wir frühere an Rückenmarksquerschnitten gefundene Ergebnisse bestätigen.
Die beobachtete Abnahme motorischer Vorderhornzellen auf Querschnitten betraf hauptsächlich den medialen Anteil der lateralen Kernsäule, die für die Flexoren am Schultergürtel (thoraco-humerale Muskelgruppe) verantwortlich sein soll. Im Vergleich mit ihr zeigt die latero-ventral gelegene Kernsäule auch eine Zellreduktion, die aber wegen der zahlen- und volumenmäßig stärkeren Extensoren am Schultergürtel (spino-humerale Muskelgruppe) nicht so ausgeprägt ist.
3. Die möglichen Ursachen für die zunächst abweichenden Ergebnisse zu den früheren Untersuchungen werden diskutiert: Zu beachten ist

besonders das Lebensalter der Untersuchten. Mit zunehmendem Alter manifestieren sich atrophisierende Prozesse ausgeprägter. Die Veränderungen bei Säuglingen sind insbesondere dann gering, wenn die Mißbildung lange vor der Geburt eingesetzt hat. Dies trifft für unsere Fälle zu. Je kürzer das Intervall zwischen Beginn der Mißbildung und Zeitpunkt der anatomischen Beobachtung ist, desto weniger ausgeprägt sind die Veränderungen am Zentralnervensystem. Aus diesen Gründen erklären sich die nur geringen Befunde bei unseren Beobachtungen.

1. BALTHASAR, K.
Morphologie der spinalen Tibialis- und Peroneus-Kerne bei der Katze
Arch. Psychiatr., 188 (1952), S. 345-378.
2. BARGMANN, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Stuttgart 1962
3. BARR, M.C., BERTRAM, L.R. und LINDSY, H.A.
The morphology of the nerve cell, according to sex.
Anat.Rec., 107 (1950), S.283-297
4. BECKER, J.
Polyneuritis nach Contergan
Nervenarzt, 32 (1961), S.321-323.
5. BRANDT, W.
Die Entstehungsursachen der Gliedmaßen-Mißbildungen und ihre Bedeutung für das Vererbungsproblem beim Menschen (Basel 1949)
Lehrbuch der Embryologie (Basel 1949)
6. BRATTGARD, Sv.-O.
The importance of adequate stimulation for the chemical composition of retinal ganglion cells during early postnatal development.
Acta radiol., Stockholm, Suppl. 96 (1952)
7. BRUCE, A.
A topographical Atlas of the Spinal Cord
London (1901)
8. BÜCHNER, F.
Experimentelle Entwicklungsstörungen durch allgemeinen Sauerstoffmangel.
Klin. Wschr. 26 (1948), S.38-42
9. CAESAR, R. T.
Teratological Memoranda. Case of Amelus or Limbless Monster
Brit. Med. J. 1 (1889), S.525.
10. CHOLMOGOROFF, S.
Ein Fall von Amelus.
Zbl. Gynäk. 50 (1888), S.819-824
11. CURTIS, A.H. und HELMHOLTZ, H.F.
A study of the anterior horn cells of an Amelos and their relation to the development of the extremities.
Transact. Chicago Path. Soc., 8 (1909-11), S.127-132.

12. DAHM, K.
Beitrag zur Kenntnis des Dysmeliesyndroms.
Ärztl. Praxis (München) XIV/24 (1962) S. 1393 f.
13. EDINGER, L.
Rückenmark und Gehirn in einem Fall von angeborenem Mangel eines Vorderarmes.
Virchows Arch. path. Anat. 89 (1882), S. 46-63.
14. ELDERS, C.
Die motorischen Zentren und die Form des Vorderhorns in den fünf letzten Segmenten des Zervikalmarkes und dem ersten Dorsalsegment eines Mannes, der ohne linken Vorderarm geboren ist.
Mtschr. Psychiatr. 28 (1910), S. 491-509; 35 (1914), S. 177-180
15. FOREL, A.
Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse.
Arch. Psych. (Berlin), 18 (1887), S. 162-198.
16. FRASER, F. C.
Causes of congenital malformations in human beings.
J. Chron. Dis., 10 (1959), S. 97-110
17. GIESON van, Ira.
A study of the artefacts of the nervous system, the topographical alterations of the gray and white matters of the spinal cord caused by autopsy bruises and a consideration of the terotopia of the spinal cord.
N. Y. Med. J., 1892, Sept. 24th and Oct. 1st and 15th.
18. GOULD, G. M. and PYLE, W. L.
Anomalies and curiosities of medicine.
Philadelphia 1900
19. -
Medical Dictionary, 4th edition, (London 1939).
20. GRAVELY, H.
Case of Amelus or limbless monster.
Brit. Med. J., 1 (1889), S. 1289.
21. GREGG, N. M.
Congenital cataract following German measles in the mother.
Trans. Ophthalm. Soc. Australia 3 (1941), S. 35-46
22. GRUBER, G. B.
Angeborene Amputation, amniotische Abschnürung, hypoplastische Gliedmaßenstummel, Peromelie.
Münchener Med. Wschr. 7 (1936), S. 259-261.

23. HAMBURGER, V.
Die Entwicklung experimentell erzeugter nervenloser und schwach innervierter Extremitäten von Anuren.
Arch. Entw. mech. Organ., Berlin, 114 (1929), S. 272-363.
24. - Experimentelle Beiträge zur Entwicklungsphysiologie der Nervenbahnen in der Froschextremität.
Arch. Entw. mech. Organ. Berlin, 119 (1929), S. 47-99.
25. HARE
Transact. Path. Soc. London, 10 (1858-59), S. 308;
zit. bei Pommerance und Soifer.
26. HEDENSTEDT, S.
Acta obstetr. gynec. Scand., 24 (1944), S. 271.
27. HOFF, F.
Therapieschäden.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 67. Kongress, Wiesbaden (1962),
S. 473-486.
28. HOMEN, E. A.
Veränderungen des Nervensystems nach Amputationen.
Zieglers Beitr. 8 (1890), S. 304-351.
29. ILBERG, G.
Fötus ohne Arme und Beine (Amelos); Zusammenstellung von Beobachtungen über Amelie.
Zschr. Geburtsh., Stuttgart, 114 (1937), S. 174-184.
30. ISENFLAMM, H. F. und ROSENMÜLLER, J. C.
Ein Fall einer seltenen Mißbildung.
Beitr. f. d. Zergliederungskunst, Leipzig, I (1800), S. 268-274.
31. JACOBSON, L.
Über die Kerne des menschlichen Rückenmarks.
Berlin (1908)
32. KAHLER, O. und PICK, A.
Weitere Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Centralnervensystems.
Arch. Psychiatr., 10 (1880), S. 179-204; S. 297-365.
33. KILLINGSWORTH, W. P. und ENGLEADOW, R.
Case Reports : Congenital Absence of the four extremities.
Amer. J. dis. Child, 63 (1942), S. 914-918.
34. KRÜCKE, W.
Das morphologische Bild der Erkrankung peripherer Nerven.
Regensburger Jrb. ärztl. Fortbildung, 10 (1962), Heft 4, S. 1-11
35. - Erkrankungen des peripheren Nervensystems.
Henke-Lubarsch; Handb. d. spez. path. Anat., 13, 5. Teil, S. 69
Berlin 1955).

36. LARSEN, ILLEMANN, G.
Absence, Complete Amelia; Case.
Ugeskr. Laeger, K' hvn. 116 (1954), S. 928.
37. LENZ, W.
Kindliche Mißbildungen nach Medikamenteneinnahme während der Gravidität ?
Dtsch. med. Wschr., 86 (1961), S. 2555 f.
38. - und KNAPP, K.
Die Thalidomid-Embryopathie.
Dtsch. Med. Wschr., 87 (1962), S. 1232-1242.
39. LEREBoullet, P., HOVELACQUE, A. und EVRARD, H.
De l'amélie, (à propos de deux observations).
Arch. Méd. Enf. 40 (1937), S. 617-635
40. LEVY, J.
Girl born without legs and without arms : Report of a Case.
South. Med. J., (Birmingham, Ala.), 34 (1941), S. 1085.
41. LUKJANOW, C. N.
Ein Fall von Amelia totalis.
Zschr. Anat., I. Abt., 93 (1930), S. 645-659.
42. LÜSCHER, M.
Die Hemmung der Regeneration durch Colchicin beim Schwanz der Xenopus-Larve und ihre entwicklungsgeschichtliche Wirkungsanalyse.
Helvet. physiol. Acta, 4 (1946), S. 465.
43. MARINESCO, G.
Über Veränderung der Nerven und des Rückenmarks nach Amputationen; ein Beitrag zur Nerventrophik.
Neurol. Zbl. 11 (1892), S. 463-467.
44. MARTIN, Er. und LETULE, M.
Contribution a la tératologie : Monstre unitaire - Hémimélie.
J. anat. Physiol., Paris (1877), S. 371-390.
45. MEUNIER
zit. bei Lereboullet et al.
46. MICHAELIS, R. und TARNOW, G.
Neurologische Krankheiten als Folge chronischen Contergan-Gebrauchs bei intestinaler Resorptionsstörung.
Nervenarzt 34 (1963), S. 129-131.
47. MOONEY, H.
Pennsylv. Med. J., 49 (1897), S. 736;
zit. bei Pommerance und Soifer.

48. PETERSON, Cl. E.
Thalidomid und Mißbildungen.
Med. Welt, 14 (1962), S. 753-756.
49. POIDEVIN, L. O. S.
Amelia.
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire, 60 (1953), S. 922-925.
50. POMMERANCE, H. H. und SOIFER, Hy.
Amelia. Report of a Case.
J. Pediatr., S. Louis, 34/4 (1949), S. 465-469.
51. PRICE, M. D.
J. Indiana Med. Ass., 21 (1928), S. 250;
zit. bei Poidevin.
52. RAFFAUF, H. J.
Bewirkt Thalidomid (Contergan) keine Schäden ?
Dtsch. Med. Wschr., 86 (1961), S. 935-938.
53. RANSON, S. W. und CLARK, S. L.
The anatomy of the Nervous System.
10th ed. Philadelphia and London, 1959.
54. REDENZ, E.
Über doppelseitige Aplasie der freien oberen Gliedmaßen
(brachiale Amelie).
Zschr. Geburtsh., 118 (1939), S. 442-447.
55. ROSENHAUPT, H.
Lebende Amelosmißbildungen, zugleich ein Beitrag zu ihrer
Ätiologie.
Arch. Kinderhk. 51 (1909), S. 101-105.
56. ROSER, F.
Vergleichende Untersuchungen am Rückenmark normaler und miß-
bildeter menschlicher Neugeborener.
Zieglers Beitr., 120 (1959), S. 252-269.
57. SAUNDERS, Jw. Jr., BELL, E. und ZWILLING, E.
Limb Development in the absence of Ectodermal Ridge.
Nature (London), 184 (1959), S. 1736 f.
58. SCHEER, C.
Ein Fall von Totalmangel der oberen Extremitäten bei einem
Neugeborenen.
Inaug.-Diss. Düsseldorf 1940 (26 Seiten).
59. SCHMARIEWITSCH, N. B.
Ein seltener Fall eines angeborenen Fehlens der beiden oberen
Extremitäten Perophokomelie, Syndaktylie.
Zschr. orthop. Chir., Stuttgart, 48 (1927), S. 254-262.

60. SCHOENMAKERS, J. und VIETEN, H.
Atlas postmortaler Angiogramme.
Stuttgart, 1954 (VIII).
(Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen, Erg. Bd. 69).
61. SCHOLZ, W.
Erkrankungen des zentralen Nervensystems.
Henke-Lubarsch ; Handb. d. spez. path. Anat. u. Histologie.
13 Bd. / 1. Teil/ Bandteil A., Berlin 1957, S.1-265.
62. SCHWALBE, E. und GRUBER, G.B.
Morphologie der Mißbildungen. III. Teil : Die Einzelmißbildungen.
XIX. Lieferung. 1. Abt., 7. Kapitel, 2. Hälfte : Mißbildungen der Extremitäten. Jena (1958).
63. - 1. Hälfte : Entwicklungsstörungen der menschlichen Gliedmaßen.
Jena (1937).
64. SERRES, E. R. A.
Anatomie comparée du cerveau dans les quatre classes des animaux vertébrés.
Tome premier, Paris 1824-27, S.106 f.
65. SIMMONART, P.
zit. bei Gruber 1936.
66. SLINGENBERG, B.
Mißbildungen von Extremitäten.
Virchows Arch. path. Anat. 193 (1908), S.1-92.
67. SOKOLANSKY, G.
Zur Mikromorphologie und Pathogenie der Amyelie.
Arch. Psych., 92 (1930), S.354-371.
68. SPRAGUE, J. M.
A study of motor cell localization in the spinal cord of the rhesus monkey.
Amer. J. Anat., 82 (1948), S.1-26
69. - Motor and propriospinal cells in the thoracic and lumbar ventral horn of the rhesus monkey.
J. Comp. Neurol., Philadelphia, 95 (1951), S.103-123
70. STAEMMLER, M.
Der Entwicklungszustand des peripheren Nervensystems bei Anencephalie und Amyelie.
Virchows Arch. path. Anat., 251 (1924), S.702-708.
71. STARCK, D.
Embryologie, Lehrbuch der
Stuttgart, 1955

72. STRAUSS, A.
Ein Fall von angeborenem völligen Fehlen beider Oberextremitäten.
J. Psychol., Leipzig, 36 (1928), S. 75-80.
73. TIEDEMANN, F.
Beobachtungen über die Beschaffenheit des Gehirns und der Nerven in Mißgeburten.
Zschr. f. Physiol., (Darmstadt), 3 (1829), S. 1-44.
74. TROISIER, E.
Note sur l'état de la moelle épinière dans un cas d'héminélie unithoracique.
Arch. Physiol., (Paris), 4 (1871), S. 74-82.
75. TSCHERNISCHOFF, S. P.
Zur Topographie der weißen und grauen Substanz des Rückenmarks.
Arch. Anat. Entw. gesch., Leipzig, 1894, S. 366-408.
76. VARIOT, M. G.
Présentation d'un cas d'hémimélie.
Bull. Soc. d'anthropol. (Paris), 1 (1890), S. 280-285.
77. VROLIK, W.
Beschrijving eeniger merkwaardige missgeboorten.
Amsterdam : v. d. Post 1855.
Verhandelingen v. h. Genootsch. t. Bevord. d. genees- en heelk. te Amsterdam. 1855.
78. WARKANY, J. und MELSON, R. C.
Appearance of Skeletal Abnormalities in the offspring of rats reared on a deficient diet.
Science, 92 (1940), S. 383 f.
79. - Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency.
J. Bone and Joint Surg., 25 (1943), S. 261.270.
80. WEISS, P.
Principles of Development : A text in experimental embryology.
1938. Holt.
81. WERTHEMANN, A.
Die Entwicklungsstörungen der Extremitäten.
In Henke-Lubarsch ; Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. 9. Bd. / 6. Teil. Berlin 1952.
82. - Allgemeine Teratologie.
Handb. d. allg. Path. Berlin 1955.

83. WIEDEMANN, H.R.
Die großen Konstitutionskrankheiten des Skelettes.
Stuttgart, 1960.
84. - Derzeitiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen.
Med. Welt, 24 (1962), S.1343-1349.
85. - Pathologie der Vererbung und Konstitutionspathologie.
In Feer, E. -Kleinschmidt, H.; Lehrbuch der Kinderheilkunde,
Stuttgart, 1962, S.110-141.
86. WILLE, H.
Über sekundäre Veränderungen im Rückenmark nach Oberarmex-artikulationen.
Arch. Psychiatr., 27 (1885), S. 554-587.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Neuropathologische Untersuchungen an motorischen Vorderhornzellen bei Kindern mit Extremitätenmißbildungen."

im Neurologischen Institut (Edinger Institut) der Universität Frankfurt a. M. unter Leitung von Prof. Dr. med. W. Krücke ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde bisher nicht veröffentlicht.

Frankfurt/M., den 21. 5. 63

Julian Rosenthal

Lebenslauf

Am 17. August 1935 wurde ich in Tel Aviv als Sohn des Dr. jur. Fritz R o s e n t h a l und seiner Ehefrau Irma geb. Lotheim geboren. Im Frühjahr 1941 wurde ich in Jaffa in die English High School eingeschult, wechselte dann in die St. George's School for Boys über und nach deren Auflösung zur Tabeetha Mission School, beide ebenfalls in Jaffa.

1949 verließ ich Tel Aviv und kam nach Deutschland, wo ich zunächst ein Jahr in der Odenwaldschule bei Heppenheim war und dann von 1950 bis 1956 in Darmstadt das Alte Realgymnasium besuchte. Dort legte ich am 1.3.1956 die Reifeprüfung ab.

Zum Sommersemester 1956 immatrikulierte ich mich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M. und bestand die ärztliche Vorprüfung im Wintersemester 1958/59. Während des Sommersemesters 1959 und des Wintersemesters 1959/1960 studierte ich in München und kehrte zum Sommersemester 1960 nach Frankfurt zurück, wo ich die letzten 4 Semester war. Dort bestand ich am 23. Juli 1962 die ärztliche Prüfung. Seit September 1962 bin ich am Neurologischen Institut (Edinger-Institut) der Universität Frankfurt a.M. als Medizinalassistent tätig.

Meine akademischen Lehrer waren :

In Anatomie - Prof. Starck,
In Physiologie - Prof. Wezler,
In physiologische Chemie - Prof. Felix,
In innerer Medizin - Prof. Hoff, Prof. Schwiegk,
In Chirurgie - Prof. Zenker,
In der Pädiatrie - Prof. de Rudder, Prof. Weisse

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Prof.
Dr. Krücke für die freundliche Überlassung des
Themas, die Bereitstellung der Hilfsmittel und
das große Interesse an meiner Arbeit zu danken.

